Sindroame hiperkinetice. *Hiperkinezia* este determinată de abolirea funcţiei normale a structurilor extrapiramidale. Se caracterizează prin creşterea tonusului muscular, reflexe posturale exagerate şi prin abolirea unor activităţi, inhibate în mod normal de structurile extrapiramidale - mişcări involuntare care apar în repaus sau în timpul activităţii musculare şi dispar de obicei în somn.

Hiperkineziile se manifestă clinic prin convulsii, tremurături, fasciculaţii, mişcări coreice, atetotice, hemibalice, mioclonice, miokinetice, ticuri etc.

Convulsiile reprezintă mişcări involuntare, contracţii musculare bruşte (paroxistice), neregulate şi variabile, care determină deplasări ale diferitor segmente ale corpului. Sunt determinate de excitaţii intense ale neuronilor cortexului motor transmise prin tractul piramidal.

Convulsiile se grupează în:

– *tonice* – contracţii violente, persistente ce fac imob şi rigid segmentul de corp interesat sau chiar întregul corp (se întâlnesc în tetanos, intoxicaţie stricninică şi în prima fază a crizei epileptice);

– *clonice* – mişcări scurte, ritmice, bruşte ale unor grupe musculare sau ale întregii musculaturi a corpului, separate prin intervale scurte de relaxare musculară (se întâlnesc în eclampsie, uremie, hipoglicemie, encefalite, în faza a doua a crizei epileptice etc.).

Tremurăturile sunt mişcări involuntare rapide, stereotipe, sub forma unor oscilaţii ritmice, de mică amplitudine, ce determină deplasări uşoare ale segmentelor corpului (de obicei ale extremităţilor) de o parte şi de alta a poziţiei de repaus.

14.4. Fiziopatologia durerii

Noţiunea de durere cuprinde atât senzaţia specifică subiectivă de durere, cât şi reacţia organismului, care include componentul emoţional, reacţiile vegetative, modificările funcţii-lor organelor interne, reflexele locomotorii necondiţionate şi eforturile voluntare, îndreptate spre înlăturarea factorului algezic. Durerea este

o formă particulară a sensibilității determinată de factorii agresivi, numiți *algogeni* sau *dolorigeni*.

Durerea reprezintă un mecanism de protecție al organismului, deoarece mobilizează organismul la lupta cu agentul patogen: activarea fagocitozei și a proliferării tisulare, diminuarea funcției organului afectat sau a organismului în general.

În unele cazuri sensibilitatea dureroasă generează un șir de modificări care, în funcție de intensitatea și durata excitantului nociceptiv, pot periclita starea de sănătate. Acestea sunt determinate de suprasolicitarea neuro-endocrino-metabolică, care poate ajunge până la epuizare, tulburări umorale și leziuni tisulare.

Durerea se caracterizează nu numai prin senzaiții subiective, dar și prin modificarea funcțiilor diferitor organe și sisteme: intensificarea respirației, creșterea tensiunii arteriale, tahicardie, hiperglicemie etc. Aceasta se explică prin lansarea reflexă în sânge a adrenalinei și activizarea formațiunii reticulare, sistemului hipotalamo-hipofizaro-suprarenal, cu alte cuvinte, a tuturor componenților endocrini ai stresului, astfel încât o excitare algezică excesivă poate provoca chiar și șoc.

Caracterul neadecvat sau exagerat poate transforma durerea în suferință, adică „boală în boală". Astfel, în prima instanță durerea reprezintă un apel imperativ pentru protecție, iar în cea de-a doua reflectă suferință.

Există mai multe criterii de clasificare a durerii.

I. *Conform semnificației biologice*, durerea se împarte în fiziologică și patologică.

Durerea fiziologică reprezintă o senzație trecătoare ca răspuns la acțiunea asupra structurilor organismului a factorilor lezanți de o intensitate suficientă pentru a pune în pericol integritatea tisulară. Durerea fiziologică inițiată în structurile somatice este mediată de sistemul nervos nociceptiv.

Durerea patologică este provocată de leziuni directe ale sistemului nervos central, fiind inițiată nemijlocit de sistemul nociceptiv. Durerea patologică este generată de același sistem nociceptiv, dar în condiții de patologie, ceea ce-i conferă noi particu-

larităţi, determinate de dezintegrarea proceselor care realizează durerea fiziologică, transformând-o într-un proces patologic.

Durerea patologică determină apariţia dereglărilor morfofuncţionale în organe, distrofii tisulare, dereglări ale reacţiilor vegetative, ale sistemelor endocrin, imun, precum şi a sferei psihoemoţionale şi a comportamentului.

II. *Conform criteriului etiopatogenetic* se disting mai multe forme ale durerii:

- durerea prin hipoxie-anoxie;
- durerea prin contracţia exagerată a musculaturii netede;
- durerea prin inflamaţie tisulară;
- durerea provocată de substanţe chimice toxice exogene;
- durerea neuropatică.

III. În funcţie de sistemul de aferenţe, eferenţe, integrare se disting următoarele tipuri de durere: *viscerală, somatică, raportată.*

Durerea viscerală cu originea în organele abdominale tapisate de peritoneul visceral este slab localizată, difuză, are prag înalt şi pacientul se adaptează greu la ea. În durerea viscerală există răspuns vegetativ: transpiraţie, tahicardie sau bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, hiperalgezie cutanată, hiperestezie, contracţie musculară.

Durerea somatică este mediată de aferenţe somatice şi neuronii spinali segmentari. Este o durere mai violentă decât cea viscerală, centrată în jurul locului de stimulare, poate fi cutanată şi profundă.

Durerea raportată este durerea şi fenomenele asociate ei (redori musculare şi disfuncţii vegetative) resimţite pe un teritoriu superficial necorespunzător, deci heterotopic în raport cu sediul leziunii algogene.

14.5. Dereglările recepției nocigene și funcției sistemului nociceptiv-antinociceptiv. Sistemul antinociceptiv

În sistemul nervos, pe lângă centri algezici există și structuri antinociceptive, activizarea cărora poate modula durerea până la anihilarea ei completă. În așa mod se asigură homeostazia durerii.

Modularea nocicepției și a durerii se face prin numeroase mecanisme nervoase, biochimice și psihofiziologice.

Măduva spinării este doar prima treaptă necesară pentru declanșarea durerii, integrarea acesteia fiind realizată în centrii superiori, ce joacă rolul de „porți" modulatoare ale fluxului nociceptiv spino-talamo-cortical. Structurile sistemului antinociceptiv înfăptuiesc controlul descendent al fluxului aferent nocigen la nivelul segmentar, provocând inhibiția neuronilor măduvei spinării.

Topografic structurile sistemului antinociceptiv se găsesc la diferite nivele ale trunchiului cerebral, complexul diencefalo-hipofizar, cortexul cerebral. Actualmente se cunosc patru sisteme antinociceptive: neuronal opiat, hormonal opiat, neuronal neopiat și hormonal neopiat.

Sistemul neuronal opiat este localizat în mezencefal, bulbul rahidian și măduva spinării. În prezent este stabilită existența a două sisteme neuronale opioide individualizate : *sistemul enkefalinergic și endorfinergic.* Neuronii enkefalinergici se află în telencefal, diencefal (nn.paraventricular, supraoptic etc.), mezencefal, formațiunea reticulară, măduvă. Prezența neuronilor endorfinergici este limitată la nivelul hipotalamusului medio-bazal și în zona arcuată, cu proiecții și terminații în hipotalamusul anterior, substanța gri periapeductală, punte.

Sistemul hormonal opiat este localizat în hipotalamus și hipofiză. Impulsația aferentă din măduva spinării provoacă în aceste regiuni eliberarea corticoliberinei, corticotropinei și β-lipotropinei, din care ulterior se formează un factor analgezic puternic – β-endorfina. Ultimul, nimerind în patul sanguin, inhibă activitatea nocireceptorilor în măduva spinării și talamus și excită receptorii din substanța cenușie centrală.

Sistemul neuronal neopiat este reprezentat de neuronii monoaminergici (serotonin-, dopamin- şi noradrenergici), care formează nuclei în trunchiul cerebral. Stimularea structurilor monoaminergice ale trunchiului cerebral provoacă o analgezie puternică.

Sistemul neopioid, descendent inhibitor, este reprezentat în formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral: nucleii rafeului bulbar şi mezencefalic etc., de unde pleacă fibre noradrenergice, serotoninergice sau dopaminergice cu efect antinociceptiv la nivelul măduvei spinării.

Sistemul hormonal neopiat este reprezentat de hipotalamus, hipofiză şi hormonul vasopresina. Neuronii vasopresinergici ai hipotalamusului reglează mecanismul "intrării portale" şi altor sisteme analgezice. În acest sistem pot participa şi alţi hormoni hipotalamo-hipofizari (somatostatina, etc).

Patologia nocicepţiei

Analgezia reprezintă întreruperea transmiterii impulsaţiei dureroase şi altor tipuri de sensibilitate. Se caracterizează prin abolirea sau scăderea sensibilităţii la durerea exteroceptivă (arsuri, compresiuni, înţepături, traume mecanice, degerături), în timp ce sensibilitatea la durerea interoceptivă este conservată (distensie, spasm, ischemie şi tracţiunea organelor interne).

Hipoalgezia este unul dintre cele mai comune semne neurologice ale isteriei. De obicei este însoţită de abolirea tuturor modalităţilor senzitive într-o jumătate de corp, anestezia palatului sau a membrelor.

Sindromul indiferenţei congenitale la durere este o entitate puţin elucidată şi se caracterizează prin analgezie generalizată, lipsa reacţiilor neuro-vegetative la incitaţii algogene.

Varianta dobândită a analgeziei se observă în siringomielie, in cadrul căreia are loc concreşterea de ţesut conjunctiv in regiunea comisurii anterioare, unde converg axonii neuronilor sensibilităţii dureroase.

Hiperalgezia este o stare de sensibilitate modificată, caracterizată printr-o scădere a pragului dureros, o creştere a sensibilităţii faţă de stimulii subliminari şi adesea prin durere spontană. Repre-

zintă un răspuns dureros excesiv față de un stimul, care în mod normal nu este nocigen. Apare în special în unele leziuni ale nervilor periferici pe teritoriul cutanat corespunzător nervului lezat, în leziuni medulare și bulbare, în afecțiuni inflamatorii tegumentare și în leziuni viscerale.

14.6. Durerea orofacială

Inervația senzitivă a regiunii orofaciale este asigurată aproape în totalitate de cele trei ramuri ale nervului trigemen: oftalmică, maxilară superioară și mandibulară, precum și nervii facial și glosofaringian.

Nervii dentari pătrund în dinți prin orificiul apexian și urcă în pulpa dentară sub formă de fascicule mari. Un număr redus de fibre se îndreaptă spre stratul odontoblastic al rădăcinii și, numai ocazional, fibrele se divid în pulpa radiculară. Întrucât fibrele mielinice pulpare nu au o specializare pentru percepția diferiților excitanți, astfel că atât excitaciile mecanice, cât și cele termice, chimice, electrice ce acționează brutal asupra dintelui sunt percepute ca durere.

Durerea trigeminală este durerea apărută la afecțiunea n. trigemen și a ramurilor sale. Se poate manifesta prin două variante: durere paroxismală și durere continuă.

Durerea trigeminală neparoxismală (continuă) survine la diverse afecțiuni periferice ale n. trigemen: neuropatia odontogenă a nervilor alveolari, neuropatia ramurilor trigeminale ș.a. În urma acestor afecțiuni se produce demielinizarea, atrofia și moartea fibrelor nervoase, îndeosebi a fibrelor amielinice și a celor slab mielinizate. Se afectează de asemenea și fibrele vegetative, care intră în componența ramurilor periferice ale nervului trigemen. Ca urmare, în zona de distrucție se formează focare ce produc un influx nociceptiv permanent (generator de excitație periferică).

Durerea trigeminală paroxistică apare în urma acțiunii directe a factorilor patogeni asupra fasciculului nervos.

Patogenia durerii trigeminale este determinată de cauză. De exemplu, în cazul nevralgiei trigeminale veriga patogenică principală este considerată compresiunea vasculară a rădăcinii senzoriale a nervului trigemen, ce induce o impulsaţie patologică şi ulterior o demielinizare locală. La rândul său, regiunea demielinizării n. trigemen devine focar de impulsaţie ectopică şi de transmitere a excitaţiei de la fibră la fibră în lipsa excitantului specific.

Durerea temporo-mandibulară şi miofascială.

Sindroamele miofasciale se caracterizează prin dureri cronice în regiunea oro-facială însoţite de dureri la nivel de corp şi extremităţi. S-a constatat că un rol important în patogenia durerii faciale îl deţine disfuncţia articulaţiei temporo – mandibulare, provocată de afecţiuni traumatice şi inflamatorii.

Se disting două variante ale durerii temporo-mandibulare şi miofasciale:

1) *durerea miofascială artrogenă;*

2) *durerea facială temporo-mandibulară.*

În durerea miofascială artrogenă un rol important revine disfuncţiei musculare, factorilor psihogeni, precum şi anomaliilor dentare, mandibulare şi ale musculaturii faciale. Cea mai elocventă explicaţie a durerii faciale ar fi apariţia în muşchii masticatori a focarelor de hiperactivitate (zone trigger). De ex., în *bruxism* are loc supraîncordarea fibrelor musculare, ceea ce contribuie la activizarea persistentă a zonelor trigger. Posibil, că în acest caz supraîncordarea muşchilor masticatori conduce la schimbări degenerative în articulaţia temporo-mandibulară. Or, durerea miofascială artrogenă reprezintă o variantă a durerii somatogene, însoţite de dereglări psihogene.

Durerea facială temporo-mandibulară este determinată nu doar de „artralgie", dar şi de deformările survenite în aparatul dento-maxilar în urma disfuncţiei articulaţiei temporo-mandibulare. Cele mai frecvente sunt traumatismele articulaţiei temporo-mandibulare, precum şi afecţiunile inflamatorii determinate de existenţa focarelor de infecţie atât la nivel orofacial , cât şi siste-

mic. O variantă autoimună de afectare a articulației temporo-mandibulare se întâlnește în artrita reumatoidă.

În patogenia durerii temporo-mandibulare un rol important îl deține activarea neuronilor coarnelor posterioare ale măduvei spinării, ale talamusului, precum și a neuronilor scoarței cerebrale. Apariția durerii temporo-mandibulare e determinată și de activizarea sistemelor senzoriale ale nervilor cervicali și a nervului vag, care realizează inervarea regiunii periarticulare temporo-mandibulare.

În linii generale, mecanismele patogenice ale durerii temporo-mandibulare se pot reduce la sensibilizarea nociceptorilor de către dereglările de origine traumatică, inflamatorie, distructivă, metabolică atât în articulația respectivă, cât și în țesuturile periarticulare. Un alt mecanism este formarea generatorului de excitație patologică în zona afectată sau hiperactivarea structurilor nociceptive trunchiulare și subcorticale.

Hipersensibilitatea dentară reprezintă fenomenul dureros apărut la nivelul dintelui ca urmare a expunerii directe a terminațiilor nervoase din canaliculele dentinare acțiunii agenților agresori care au periclitat integritatea dintelui (șlefuiri de bonturi, fracturi coronare, carii dentare, preparare de cavități, gingivectomii etc.)

Hiperestezia dentară este fenomenul dureros, condiționat de modificările metabolice, biochimice, de receptivitate și conductibilitate ale fibrelor nervoase din canaliculele dentinare. Apare sub acțiunea unor factori locali (strat subțire de smalț, dinți abrazați cu dentină descoperită, cavități preparate și neprotejate prin pansamente, locuri retentive dentare cu placă bacteriană) sau a unor factori generali (convalescenți, anemii, avitaminoza B și C, gestația, fatigabilitatea fizică și psihică). Factorii enumerați produc modificări biochimice la nivelul fibrelor nervoase ca urmare a acumulării în pulpa dentară a unor compuși toxici rezultați din tulburările metabolice generale. Acești compuși deregleză conductibilitatea și scad pragul de excitabilitate.

Odontalgiile ocupă un loc important în patologia orofacială și pot fi determinate de mai multe cauze. Rol primordial în hiper-

sensibilitatea dentară îl deține receptivitatea şi conductibilitatea fibrelor nervoase din canaliculele dentinare.

Dureri profunde în regiunea orofacială generează procesele inflamatorii, traumele, patologia glandelor salivare, afecțiunile musculaturii maxilarelor, ligamentelor sau periostului dento-maxilar etc. Dureri în dinții intacți şi în maxilare pot surveni şi în urma antrenării țesutului osos în proces leucemic la pacienții cu leucoză acută.

Durerea dentară este însoțită de o componentă afectiv-emoțională şi are tendință de agravare, deoarece pacientul evită să mănânce pe hemiarcada unde se localizează dintele afectat, evită periajul, fapt ce determină acumularea de resturi alimentare şi formarea plăcii dentare bacteriene care, prin fermentație, autoîntreține cercul vicios, agravând procesele metabolice nervoase.

Durerea de origine vasculară rezultă din leziuni ale vaselor sau țesutului perivascular şi are caracter profund.

Durerea pulpară poate fi considerată de origine vasculară deoarece apare ca rezultat al acumulării exagerate de lichid în pulpă în procesele inflamatorii pulpare sau în mod reflex prin dereglări microcirculatorii.

Durerea de origine salivară. Durerea profundă în regiunea orofacială poate fi cauzată şi de leziunile glandelor salivare, îndeosebi de formarea sialoliților. Mai frecvent este afectată glanda submandibulară, iar durerea apare la masticație. În declanşarea durerii un rol important îl joacă distensia sistemului canalicular de către saliva secretată ca urmare a stimulului alimentar şi care nu poate fi evacuată din cauza obstrucției prin sialolit. Este dificil de a preciza, dacă țesutul sensibil este capsula, stroma sau țesutul glandular însuşi.

Durerea musculară. Durerea facială se poate instala în urma spasmului, ischemiei, inflamației, rupturii sau altor perturbări ale musculaturii maxilarelor, tendoanelor, ligamentelor sau periostului aparatului dento-maxilar şi articulației temporo-mandibulare. Periostul este cel mai sensibil țesut dintre aceste structuri. Contracția musculară spontană prezintă cea mai comună cauză a dure-

rii faciale. Durerea de acest tip are un caracter profund, difuz, cu tendința de iradiere în regiunea orofacială. În patogenia durerii musculare un rol important îl deține hipoxia, scăderea pH-lui, acumularea ionilor de potasiu și histamina. Adesea apare un cerc vicios care poate accentua fenomenele dureroase: durerea musculară determină contracția reflexă a mușchiului, care, la rândul său, accentuează ischemia și intensifică durerea.

14.7. Modificările în cavitatea bucală determinate de patologia sistemului nervos

În majoritatea cazurilor, bolile sistemului nervos se manifestă prin senzații subiective neplăcute în cavitatea bucală și, foarte rar, prin schimbări morfologice ale mucoasei (de ex., apariția eroziunilor și ulcerațiilor în urma traumelor și leziunilor organice ale SNC).

Una din manifestările locale ale patologiei nervoase în cavitatea bucală este *glosalgia* (parestezia). Aceasta se caracterizează prin senzația de arsură permanentă sau periodică, împunsături, usturime, mai rar dureri în diferite sectoare ale mucoasei limbii, fără schimbări locale vizibile. Uneori apare senzația de surmenaj după vorbire.

Glosalgia este un simptom comun pentru mai multe patologii sistemice, îndeosebi pentru patologia sistemului nervos. Mai rar glosalgia însoțește leziunile organice ale sistemului nervos central, dereglările circulației cerebrale, neuroinfecțiile etc.

În cazul răspândirii senzațiilor similare pe suprafața buzelor, a palatului dur sau pe toată mucoasa cavității bucale patologia se numește *stomalgie.* Stomalgia se consideră a fi de natură polietiologică. Rolul decesiv în patogenia acestei afecțiuni revine patologiei sistemului nervos vegetativ (SNV), susținută de excitarea lanțului neuro-reflex la diferite niveluri. Poate surveni și în patologia endocrină, a tractului gastrointestinal, în afecțiunile vasculare.

Glosalgia poate fi referită la nevroze (pacienţii acuză depresie, sunt irascibili, au tendinţa de a hiperboliza cele mai neglijabile senzaţii neplăcute survenite în cavitatea bucală).

Stomalgia este însoţită de xerostomie. Senzaţiile neplăcute se intensifică după discuţii, emoţii, seara şi se localizează mai frecvent pe vârful şi părţile laterale ale limbii. Schimbări obiective ale mucoase lipsesc sau acestea sunt neînsemnate: edemaţiere, limbă saburată, hipertrofia unor papile, dilatarea varicoasă a venelor limbii. În unele cazuri parestezia mucoasei cavităţii bucale este însoţită de hiperpatie.

Nevralgia reprezintă unul din cele mai frecvente simptome manifestate în cavitatea bucală în cazul afecţiunilor SNC. Durerea bruscă şi de scurtă durată se localizează unilateral, în zona de inervaţie a uneia din ramurile nervilor trigemen şi glosofaringian, şi este însoţită de dereglări vasomotorii, de mişcări convulsive ale muşchilor faciali. E tipică existenţa unei „ zone de pornire", atingerea de care provoacă un nou acces de durere.

Nevrita (inflamaţia nervului) se caracterizează prin localizarea durerilor strict corespunzător nervului afectat cu abolirea sensibilităţii în această zonă. Astfel, în inflamaţia nervului lingual durerile vor fi unilaterale şi localizate în primele 2\3 ale limbii. În aceste regiuni va fi abolită şi sensibilitatea superficială, manifestată prin parestezie şi amorţire, iar uneori prin scăderea sau denaturarea gustului. Durerile se vor intensifica în timpul mesei, la mişcarea limbii.

Leziunile căilor aferente şi eferente nervoase sunt reprezentate de:

– paraliziile de trigemen, în care mişcările de lateralitate şi prognaţie anterioară a mandibulei devin dificile;

– paralizie facială, se acumulează alimentele între arcada dentară şi obraz, de partea lezată,

– paralizia nervului hipoglos, cu pareza limbii;

– paralizia centrului deglutiţiei.

Afecţiunile centrale sau periferice ale nervilor cranieni ce controlează deglutiţia:

1) leziunea n. hipoglos – induce hipotrofie linguală şi tulburări de masticaţie şi deglutiţie, cu perturbarea procesului de deplasare a bolului alimentar de pe suprafaţa limbii spre istmul buco-faringian;

2) leziunea n. vag - determină paralizia velo-palatină, cu refluarea alimentelor (în special lichide) în fosele nazale, perturbând grav deglutiţia, achalazie (în leziunile degenerative ale nucleilor motori vagali sau filetelor vagale);

3) leziunea n. glosofaringean – apar tulburări de deglutiţie prin paralizia stâlpilor posteriori ai vălului palatin.

Afectarea transmiterii sinaptice neuro-musculare (*miastenia gravis*, intoxicaţie cu substanţe curarizante) poate cauza tulburări ale etapei bucale a deglutiţiei.

Patologia nervoasă, ce perturbă activitatea constrictorului faringian (accidentele vasculare cerebrale, traumatismele, encefalitele, stările comatoase, tumori de trunchi cerebral, intoxicaţiile cu barbiturice, morfină; afecţiunile degenerative ale SNC), poate deregla etapa faringiană a deglutiţiei.

Dereglarea salivaţiei, reprezentată atât prin *hipersalivaţie* (ptialism, sialoree), cât şi prin *hiposalivaţie* (în varianta mai severă – xerostomie), poate completa tabloul clinic al afecţiunilor sistemului nervos. Astfel, *sialoreea* însoţeşte unele leziuni organice ale centrelor vegetative (vagotonia), parkinsonismul, paralizia pseudobulbară, hemiplegia postapoplectică, encefalita epidemică, rabia. *Sialoreea falsă* este acuzată în cazul nevrozelor depresivo-maniacale, în leziunile organice ale sistemului nervos central.

Simpaticotonia contribuie la apariţia *hiposalivaţiei.* Hiposecreţia salivară, îndeosebi xerostomia, provoacă pacienţilor disconfort, senzaţie de uscăciune în cavitatea bucală, dificultăţi în vorbire, conducând concomitent la dereglări în digestia gastrointestinală. Pacienţii acuză dureri de la bucatele picante, senzaţii de arsură şi rugozitate a mucoasei bucale. Obiectiv mucoasa este slab umezită sau uscată, fără luciu. Saliva este în cantitate mică, are caracter colant sau lipseşte completamente. Dezvoltarea activă a florei microbiene din cauza abolirii funcţiei de protecţie a salivei contri-

buie la inflamaţia mucoasei bucale, la traumatizarea ei, la apariţia eroziunilor şi ulceraţiei. La pacienţii cu hiposalivaţie îndelungată se măresc depunerile dentare, apar caria dentară multiplă, gingivite marginale, ulceraţii bucale.

Paralizia muşchilor levatori ai mandibulei poate provoca uscăciune în cavitatea bucală în timpul nopţii din cauza somnului cu gura deschisă.

15. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN

15.1. Fiziopatologia hipotalamusului

Hipotalamusul conţine celule neurosecretoare cu funcţie dublă de neuron şi de celulă secretoare. Secreţiile hipotalamusului, numite neurohormoni, prezintă oligopeptide, care stimulează (liberine) sau inhibă secreţia hormonilor hipofizari (statine). Neurohormonii hipotalamici sunt transportaţi în lobul anterior al hipofizei (adenohipofiză) prin sistemul circulator port hipofizar. Aici ei acţionează asupra receptorilor specifici de pe adenocite, indicând stimularea sau inhibiţia secreţiei hormonilor hipofizari. Neuronii din nucleii hipotalamici supraoptci şi paraventriculari sintetizează hormoni peptidici, vasopresina (hormonul antidiuretic) şi oxitocina, care sunt transportaţi transaxonal până în lobul posterior al hipofizei (neurohipofiza), unde sunt depozitaţi şi de unde sunt secretaţi pe măsura solicitării.

Etiologia afecţiunilor hipotalamusului este foarte variată: procese inflamatorii (meningită, sifilis, leptospiroză, sarcoidoză, abscese hipotalamice), tumori (craniofaringiomul, meningioamele, gliomul denerativ optic, chisturile arahnoidiene), traumatisme cu sau fără fracturi ale bazei craniului, afectiuni degenerative (atrofia nucleului supraoptic şi paraventricular), leziunea celulelor gliale, dereglări vasculare cerebrale (anevrismele arteriale, ictusul cerebral etc.).

Patogenia dereglărilor endocrine hipotalamice constă în dereglarea secreţiei liberinelor şi statinelor (hipo- sau hipersecreţie)

cu dereglări respective ale secreției hormonilor tropi hipofizari și ai glandelor endocrine periferice. În final, manifestările clinice vor fi determinate de surplusul sau deficitul hormonilor glandelor periferice. Dereglările funcției nucleilor supraoptici și paraventriculari vor antrena modificarea sintezei, transportului și secreției vasopresinei și oxitocinei, cu repercusiunile respective.

15.2. Fiziopatologia hipofizei

Adenohipofiza secretă următorii hormoni: tireotrop, adrenocorticotrop, foliculostimulant, luteinizant, somatotrop, prolactina și melanotropina.

Hipo- și hipersecreția hormonului somatotrop

Deficitul de hormon somatotrop survine în afecțiuni hipofizare primare (craniofaringiom, chisturi, necroză hemoragică, apoplexie hipofizară, infiltrații granulomatoase, septicopiemii etc.) sau în sindroame genetice (aplazia și hipoplazia pituitară).

Insuficiența de hormon somatotrop în perioada prepubertară se manifestă prin dereglări severe în dezvoltarea țesuturilor și metabolism, cunoscute sub denumirea de *nanism hipofizar (piticism)*. Deficitul de creștere poate fi remarcat din primele luni de viață, alteori abia la vârsta de 2–4 ani, cauza fiind scăderea proliferării și diferențierii celulare în toate țesuturile=țintă. Dezvoltarea scheletului este deficitară și întârziată. În mușchi scade proliferarea mioblaștilor și diferențierea lor, astfel că musculatura apare subdezvoltată, proporțional cu talia mică. Tegumentele sunt subțiri, fine, palide, transparente, evidențiind desenul venos, mai ales pe torace, timpuriu apar cute fine pe față, care capătă un aspect de îmbătrânire precoce.

Copiii cu nanism hipofizar sunt supraponderali, cu țesut adipos în exces, mai ales pe trunchi, ca urmare a scăderii efectului lipolitic al hormonului somatotrop. În sânge se observă scăderea glicemiei, creșterea sensibilității la insulină, apariția anemiei, explicată prin scăderea eritropoietinei.

Sexualizarea şi dezvoltarea pubertară sunt întârziate şi pot să apară abia la vîrsta de 18–20 ani. Dezvoltarea psihomotorie este nealterată, cu coeficientul de inteligenţă în limitele normei.

Deficienţa hormonului somatotrop *la adulţi* se traduce prin creşterea masei ţesutului adipos, în special distribuită în regiunea trunchiului (abolirea funcţiei lipolitice), hipoglicemie din cauza pierderii funcţiei glicogenolitice, intoleranţa glucozei şi rezistenţa la insulină, resorbţia şi atrofierea oaselor – osteopenia (abolirea funcţiei osteogenetice), hipotrofia organelor interne (abolirea funcţiei de viscerogeneză), hipotrofia ţesutului conjunctiv, alterarea structurii şi functiei cardiace, reducerea masei musculare şi performanţei fizice (abolirea funcţiei miogenice şi viscerogenice) şi, în sumă, reducerea calităţii vieţii.

Hipersecreţia de hormon somatotrop la copii se manifestă clinic sub formă de *gigantism,* iar la adulţi – *acromegalie.* Cea mai frecventă cauză a excesului de hormon somatotrop este adenomul hipofizar cu celule somatotrofe. Gigantismul la copii prezintă o creştere excesivă şi proporţională în înălţime (peste 2m) cu dezvoltarea corespunzătoare a ţesuturilor moi.

Efectele metabolice induse sunt intensificarea sintezei proteinelor prin sinteza de ARN ribozomal, activarea enzimelor de sinteză a proteinelor, incorporarea sulfaţilor în proteoglicanele cartilajelor şi oaseor şi a timidinei în ADN. Concomitent are loc inhibiţia proteolizei şi instalarea bilanţului pozitiv de azot.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin hiperglicemie, glucozurie. În sumă dereglările metabolismului glucidic constituie tabloul diabetului insulinorezistent.

Metabolismul lipidic se caracterizează prin intensificarea lipolizei şi hiperlipidemiei de transport cu acizi graşi neesterificaţi, oxidarea cărora conduce la furnizarea energiei şi favorizarea cetogenezei.

În acromegalie, care se dezvoltă la adulţi după osificarea cartilajelor de creştere diafizo-epifizare, creşterea oaselor se face în lăţime, pe baza periostului, conferind un aspect tipic pacientului: masiv, dezvoltat mai mult în lăţime şi grosime, cu mâini şi pi-

cioare disproporţional de late. Scheletul facial este disarmonic, cu arcadele sprincenoase proeminente ca urmare a hipertrofiei sinusurilor frontale, oasele zigomatice proeminente, piramida nazală masivă, mandibula proiectată anterior.

Datorită proliferării ţesutului conjunctiv în derm, creşterii matricei intercelulare şi dezvoltării edemului interstiţial prin depunere de hialuronaţi, tegumentele devin groase, cu cute persistente şi umede ca urmare a hipersecreţiei glandelor sebacee şi sudoripare hipertrofiate. Proliferarea ţesutului conjunctiv fibros din tecile nervoase şi compresiunea ulterioară a nervilor în periostul proliferat, sunt cauzele neuropatiei periferice.

Excesul de lungă durată a hormonului somatotrop determină visceromegalie: hepatomegalie, cardiomegalie, măreşte secreţia de eritropoietină, care, la rândul său, intensifică procesele proliferative în măduva roşie a oaselor cu apariţia eritrocitelor imature în sânge.

Hipo- şi hipersecreţia hormonului adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un polipeptid secretat de celulele bazofile ale adenohipofizei. Acţiunea principală a ACTH constă în stimularea sintezei şi secreţiei glucocorticoizilor suprarenalieini şi activarea proliferativă a stratului fasciculat şi cel reticulat ale cortexului adrenal.

Hiposecreţia de ACTH poate fi primară (procese expansive intraselare, însoţite de compresiunea sau distrugerea celulelor corticotrofe, precum şi insuficienţa hipofizară totală: sindromul Sheehan etc.). Se presupune că deficitul ACTH este indus de dereglările în sinteza corticoliberinei. Concentraţii scăzute de ACTH apar şi în excesul de glucocorticoizi, fie endogeni (adenom de corticosuprarenală), fie exogeni (corticoterapie).

Hipersecreţia de ACTH poate avea ca sursă celulele corticotrofe hipofizare (boala Cushing) sau celulele unor carcinoame ectopice (ACTH ectopic). Clinic apar semne şi simptome determinate de hipercortizolism, comune cu cele din sindromul Cushing (vezi patologia suprarenală). ACTH activează adenilatciclaza şi

induce steroidogeneza la 2 minute după ce acţionează asupra corticosuprarenalei.

Alte manifestări ale hipersecreţiei de ACTH sunt în relaţie cu efectele metabolice mediate direct de ACTH (acţiune extraadrenală) – activizarea tirozinazei melanocitelor şi intensificarea sintezei melaninei din melanocite cu hiperpigmentaţia pielii, lipoliză, hiperlipidemie cu acizi graşi neesterificaţi

Hipo- şi hipersecreţia hormonului tireotrop (TSH)

Hiposecreţia TSH mai des se întâlneşte în insuficienţa hipofizară totală, alături de deficitul altor hormoni hipofizari. Este cunoscut şi un deficit familial izolat de TSH, condiţionat de un defect de sinteză a TSH, cu transmitere autozomal recesivă. Hiposecreţia TSH conduce la insuficienţa secundară a tiroidei.

Hipersecreţia TSH poate fi cauzată de adenom hipofizar cu celule tirotrofe (bazofil), care reprezintă 1% din afectiunile tumorale hipofizare, manifestând hiperplazia şi stimularea funcţiei tiroidei.

Hiperplazia celulelor tirotrofe cu hipersecreţia TSH cauzată de hipotiroidismul primar netratat prin mecanism feed-back negativ.

Hipo- şi hipersecreţia hormonilor gonadotropi

Hiposecreţia gonadotropinelor poate fi primară (hipofizară) sau secundară (hipotalamică). De regulă, deficitul primar de gonadotropi apare în insuficienţe hipofizare totale, asociate deficitului celorlalţi hormoni adenohipofizari. Distrucţia hipofizei prin necroza hemoragică (necroza hipofizară post-partum) se va traduce clinic prin agalactie (deficit de prolactină), persistenţa amenoreei şi regresiunea caracterelor sexuale secundare (deficit de gonadotropi), precum şi de celelalte semne de insuficienţă hipofizară pe linia TSH şi ACTH.

Hormonul foliculostimulant (FSH) secretat de celulele bazofile adenohipofizare, la femei stimulează maturaţia foliculelor Graaf, iar la bărbaţi spermatogeneza.

Hiposecreţia FSH la femei este asociată cu lipsa creşterii şi maturizării foliculilor primordiali în ovare şi consecutiv conduce la infertilitate. Administrarea FSH exogen conduce la maturizarea

unui număr mare de foliculi ovarieni (hiperstimulare ovariană). *Hiposecreția FSH* la bărbați inhibă spermatogeneza și până la oligozoospermie cu sterilitate.

Hormonul luteinizant (LH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. La femei LH stimulează secreția estrogenelor, produce ruperea foliculului Graaf matur (ovulația) și transformarea luteinică a foliculului după ovulație. La bărbați LH stimulează secreția androgenilor de către celulele interstițiale Leydig, de aceea mai este numit hormon stimulant al celulelor interstițiale (ICSH).

Hiposecreția LH la femei are efecte specifice în funcție de faza ciclului menstrual. Astfel, hiposecreția bazală a LH conduce la hipoestrogenie, iar lipsa secreției eruptive de LH la mijlocul ciclului menstrual face imposibilă ovulația foliculului matur, condiționând sterilitate.

Hiposecreția LH la bărbați are drept consecință hiposecreția testosteronului - hipoandrogenie cu toate consecințele specifice.

Hipo- și hipersecreția prolactinei (PRL)

Prolactina este secretată de celulele eozinofile adenohipofizare și prezintă o polipeptidă constituită din 198 aminoacizi. PRL menține secreția progesteronului de către corpul galben gestațional, influențează activitatea lactogenă a glandei mamare, pregătită în prealabil pentru lactație de către estrogene. Funcția PRL la bărbați nu este cunoscută cu certitudine, presupunându-se rolul hormonului în creșterea prostatei.

Hiposecreția de prolactină se întâlnește foarte rar. Hipersecreția prolactinei în condiții fiziologice apare în cursul lactației. Cauzele secreției patologice în exces a PRL sunt multiple și implică următoarele perturbări :

a) funcționale – induse de droguri (morfina, antagoniști dopaminici, antipsihotice ș. a), hormoni (hipotiroidia în 10% din cazuri asociază sindromul galactoree-amenoree), întrebuințarea îndelungată a estrogenilor, contraceptivelor orale sau în efort fizic și stres prelungit;

b) organice – tumori (prolactinomul), leziuni hipotalamice cu scăderea influențelor inhibitorii asupra celulelor lactotrofe ;

c) neurogene – reflexă (stimularea mamelei și mamelonului în actul suptului, leziuni ale peretelui toracic ș. a).

La femei excesul de PRL conduce la galactoree spontană. În perioada postpubertară galactoreea este însoțită de cicluri anovulatorii, scurtarea fazei luteale, metroragii, amenoree, hirsutism. Hirsutismul apare numai în hiperprolactinemie patologică, nu și în sarcină, fiind condiționat de efectul stimulator al PL asupra corticosuprarenalelor, care produc un exces androstendion și dehidroepiandrosteron, fără a afecta producția de androgeni ovarieni.

La bărbați excesul de PRL se manifestă prin galactoree și ginecomastie, oligozoospermie, semne de deficit androgenic, tulburări sexuale.

Hipo- și hipersecreția vasopresinei

Hormonul antidiuretic (ADH) sau argininvasopresina (AVP) este secretat în nucleii supraoptici și paraventriculari din hipotalamus. În cazul afecțiunilor hipotalamusului au loc tulburării de sinteză a AVP și, ca urmare, se instalează diabetul insipid central.

Cauza principală a diabetului insipid este tulburarea de sinteză și eliberarea AVP determinată de: intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea unor tumori hipofizare cu compresiune pe hipotalamusul anterior (craniofaringiom, granulomul eozinofil etc.) sau metastazele cancerului mamar și bronhopulmonar, care distrug fibrele tractului supraopticohipofizar.

Diabetul insipid nefrogen se caracterizează prin defectul ereditar sau dobândit al receptorilor renali V_2 și al cAMP, care nu reacționează la o cantitate normală de vasopresină circulantă. Una din formele diabetului insipid, cea familială, se transmite dominant, autozomal recesiv și se caracterizează prin absența sau diminuarea celulelor secretante de ADH din nucleii hipotalamici.

La micșorarea AVP se va realiza o pierdere constantă de apă, diminuarea volumului sângelui total și creșterea osmolarității plasmei. Poliuria este simptomul principal și permanent. Volumul urinei este în jur de 6–18 l/24 ore, dar poate ajunge până la 20–30

l/24 ore. Creşterea osmolarităţii stimulează centrul setei, survine polidipsia, consumul excesiv de apă (depăşeşte 2,5l/24 ore). Tratamentul patogenic constă în administrarea substituitivă de preparate ale ADH.

15.3. Fiziopatologia suprarenalelor

Glandele suprarenale sunt alcătuite din două straturi – cortical şi medular.

Stratul medular secretă catecolamine (adrenalina şi noradrenalina) şi peptide opioide (met-enkefalina şi leu-enkefalina). Eliberarea catecolaminelor şi enkefalinelor se face prin exocitoză şi este declanşată de influxul nervos mediat colinergic. Catecolaminele îşi manifestă efectele prin activarea unor receptori specifici (alfa-1, alfa-2, beta-1 şi beta-2) dispuşi pe suprafaţa celulelor ţintă. În condiţii postagresive se descarcă un amestec de catecolamine în care proporţia de adrenalină este mult mai mare decât în condiţiile bazale, iar în cazul asfixiei şi al hipoxiei creşte proporţia de noradrenalină. Secreţia de noradrenalină este mărită, în special, în stări emoţionale cu care individul este obişnuit, iar de adrenalină în situaţii neobişnuite.

Efectele biologice ale activării receptorilor adrenergici de către celulele-ţintă sunt multiple şi neunivoce. Astfel, excitarea alfa-1 receptorilor produce vasoconstricţie (arteriolele cutanate, cerebrale şi din viscerele abdominale), contracţie uterină, midriază, relaxarea musculaturii intestinale, glicogenoliză, lipoliză. Excitarea beta-1receptorilor produce cardiostimulare (lipoliză, relaxarea musculaturii netede, hipersecreţie de renină, iar beta-2 – bronhodilataţie, vasodilataţie (arteriolele coronare şi ale muşchilor scheletici, relaxare uterină, eliberare presinaptică de noradrenalină, glicogenoliză musculară şi gluconeogeneză, creşterea secreţiei de glucagon).

Medulosuprarenalele, prin intermediul catecolaminelor, joacă un rol important în adaptarea organismului la acţiunea factorilor

stresanţi prin efectele metabolice, energogeneticetice, hemodinamice, şi psihocomportamentale (provoacă reacţia de « furie-atac»).

Adaptarea psihocomportamentală la stres constă în modificarea vigilenţei, afectivităţii, voinţei etc. Adaptarea hemodinamică se realizează prin vasoconstricţie şi mărirea rezistenţei periferice în vasele pielii, organelor splanhnice (dotate cu receptori alfa), concomitent cu dilatarea vaselor muşchilor scheletici, miocardului (dotate cu receptori beta), efecte cardiotonice. Adaptarea metabolică se efectuează prin glicogenoliză, lipoliză cu efectele respective - hiperglicemie şi hiperlipidemie.

Creşterea activităţii simpatice este urmată în câteva minute de creşterea concentraţiei de ACTH şi cortizol, care sporesc rezistenţa la stres. Mai mult de atât, acest hormon are efect permisiv pentru catecolamine.

Stratul cortical al suprarenalelor este constituită din trei zone distincte - glomerulară, fasciculată şi reticulată - care secretă trei grupe de hormoni – mineralocorticoizi, glucocorticoizi şi steroizi sexuali.

În zona glomerulară se sintetizează mineralocorticoizii reprezentaţi predominant de aldosteron, care influenţează reabsorbţia sodiului în tubii contorţi distali.

În zona fasciculată sunt sintetizaţi glucocorticoizii (GC). Glucocorticoizii (la om principalul este cortizolul, secreţia zilnică a căruia constituie cca. 12 mg) exercită multiple funcţii vitale: influenţează metabolismul glucidic (contribuie la absorbţia glucidelor în intestin, stimulează glicogenogeneza în ficat, rinichi şi muşchii scheletului); neoglucogeneza (sinteza glucozei din aminoacizi); inhibă utilizarea periferică a glucozei, provocând hiperglicemie; metabolismul proteic (stimulează sinteza proteinelor în ficat şi concomitent intensifică proteoliza, provocând citoliza şi atrofierea timusului, ţesutului limfoid şi conjunctiv cu limfocitopenie, imunosupresie şi efect antiinflamator); metabolismul lipidic (intensifică lipoliza şi cetogeneza, dar concomitent contribuie la depozitarea grăsimilor în regiunile selective ale stratului adipos subcutan).

Un efect proeminent al glucocorticoizilor este datorat stimulării sintezei catecolaminelor şi efectului permisiv pentru catecolamine, ce realizează efect cardiotrop pozitiv şi participă la menţinerea presiunii arteriale.

În sumă glucocorticoizii exercită efecte integrale :

– *efect antiinflamator* tradus prin acţiunea opozită asupra principalului factor proinflamator – NF-kB – inhibiţia sintezei de interleukine şi alţi mediatori proinflamatori;

– *efectul antialergic* şi *imunosupresiv* rezidă pe efectul antiinflamator şi involuţia ţesutului limfoid şi a timusului, limfocitoliză şi limfocitopenie;

– *efect antiproliferativ* asupra fibroblaştilor, antifibrogenetic (inhibă sinteza colagenului) şi antiregenerativ, care poate reţine reparaţia defectelor tisulare;

– *efecte peptice* – stimularea secreţiei pepsinei şi acidului clorhidric, care de rând cu suprimarea altor efecte gastroprotective (inhibiţia regenerării mucoasei), poate contribui la ulcerogeneză.

În zona reticulată se sintetizează androgeni (dehidroepiandrosteronul), cantităţi vestigiale de estrogeni şi progestine. Hormonii androgeni influenţează dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare la bărbaţi, posedă efect anabolizant – stimulează sinteza proteinelor în muşchi.

Activităţile biologice ale glucocorticosteroizilor se evidenţiază cert în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică şi stări fiziologice. În aceste condiţii se manifestă în volum deplin efectele insuficienţei sau excesului de glucocorticoizi.

Hipo- şi hipersecreţia glucocorticoizilor

Hipersecreţia glucocorticoizilor are loc în procesele patologice hipotalamice (hiperproducţia de CRH), hipofizare (hiperproducţia de corticotropină) sau procesele din suprarenale cu sinteza excesivă de glucocorticoizi (respectiv hipercorticism terţiar, secundar şi primar).

Manifestările hipercorticismului reies din activităţile biologice ale glucocorticoizilor şi constau în: osteoporoză, obezitate specifică, hipertensiune arterială, atrofia timusului şi ţesutului lim-

foid, ulcerație sau recidivarea ulcerelor preexistente gastrice și duodenale, imunosupresie, rezistență scăzută la infecții, hiperglicemie cu toleranță scăzută la glucoză, limfocitopenie, eozinopenie, dereglări reproductive și sexuale.

Hiposecreția glucocorticoizilor de asemenea poartă caracter terțiar, secundar și primar. Din afecțiunile suprarenalelor mai frecvente sunt traumele, hemoragiile severe, hemoragia în organ (apoplexia), infecțiile grave (septicemia), tuberculoza, metastazele tumorale, intoxicațiile, procesele autoimune.

Se manifestă prin astenie nervoasă și musculară, hipotensiune arterială, colaps, insuficiență cardiovasculară, hiponatriemie și retenția potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreția de ACTH cu hiperpigmentația pielii (în insuficiența primară, secundară și terțiară nivelul ACTH este scăzut), rezistență scăzută la stres, infecții, predispoziția la boli alergice.

Hipo- și hipersecreția aldosteronului

Hiperaldosteronismul (hipersecreția aldosteronului) poate fi primară și secundară. Hipoaldosteronismul primar este determinat de tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor și se manifestă prin fenomene renale (oligurie și ulterior poliurie) și neuromusculare (astenie musculară, parestezii, convulsii) și cardiovasculare. Dereglările metabolismului hidrosalin constau în retenția sodiului (hipernatriemie) și pierderea potasiului. Aceasta conduce la ieșirea din celulă a potasiului și pătrunderea sodiului, ceea ce provoacă hiperhidratare intracelulară, inclusiv a endoteliocitelor, însoțită de sensibilizarea vaselor față de catecolamine, și respectiv de îngustarea lumenului vaselor cu hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv hipokaliemiei.

Hiperaldosteronismul secundar este o consecință a hipovolemiilor sau ischemiei rinichilor cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, degradarea insuficientă a aldosteronului de către ficat și acumularea acestuia în exces.

Hipoaldosteronismul (hiposecreția aldosteronului) poate fi cauzat de defecte enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, dereglarea mecanismelor de activare a sistemului renină-angiotensină-

aldosteron. Se manifestă prin pierderi excesive de sodiu cu urina, hiponatriemie, reţinerea potasiului şi hiperkaliemie, astenie musculară şi nervoasă, hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrioventricular.

15.4. Fiziopatologia glandei tiroide

Glanda tiroidă este formată din doi lobi uniţi printru-un istm. Sinteza hormonilor tiroidieni se desfăşoară în mai multe etape: captarea iodurii din plasmă în tireocit, oxidarea iodurii până la iod elementar sub acţiunea peroxidazei, fixarea iodului elementar în tirozin din moleculele de tireoglobuline şi cuplarea tirozinelor sub acţiunea peroxidazei cu formarea tironinelor (hormonilor tiroidieni). Pentru sinteza hormonilor tiroidieni este necesară sinteza tireoglobulinei, din care, prin clivarea succesivă, şi se obţin hormonii tiroidieni cu secreţia acestora în circulaţia sanguină.

Sinteza hormonilor tiroidieini este reglată de hormonul tireotrop (TSH), (mecanismul extratiroidian) şi de concentraţia iodului în sânge (mecanismul intratiroidian). Hormonul tireostimulant (TSH) interacţionează cu receptorii specifici de pe membrana tireocitelor, stimulând, prin intermediul mesagerilor secunzi intracelulari, captarea şi oxidarea iodului, incorporarea acestuia în tireoglobulină, proteoliza tireoglobulinei şi formarea hormonilor tiroidieni: tetraiodtironina (T_4) şi triiodtironina (T_3). T_4 şi T_3 circulă în sânge sub formă legată cu proteinele transportatoare - TBG (*thyroxine binding globulin*) sau albumină.

Mecanismul intratiroidian constă în următoarele. La aportul excesiv de iod, acesta inhibă încorporarea ionilor de iod în compuşi organici şi reduce sinteza hormonală (efectul Wolff-Chaikoff), iar în caz de carenţă de iod tireoglobulina este puţin iodată, creşte raportul MIT/DIT, este favorizată sinteza de T3 în raport cu sinteza de T4.

Hipertiroidismul. Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncţie tiroidiană cu exces de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene excesive (gradul avansat se numeşte tioreotoxicoză). Se

disting trei forme de hipertireoză: primară, prin afecţiuni primare ale tiroidei (adenom hormonal secretor), secundare prin afecţiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) şi terţiară prin afecţiunea celulelor neurosecretoare de TRH ale hipotalamusului. Cea mai frecventă formă este guşa difuză toxică, patogenia căreia constă în elaborarea de anticorpi tiroidstimulatori (reacţie alergică de tipul V), care, interacţionând cu receptorii TSH de pe membrana tireocitelor, activizează secreţia hormonilor tiroidieni. Concomitent, prin mecanism feed-back negativ, hiperhormonemia inhibă secreţia de TSH hipofizar.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării şi fosforilării în mitocondrii, diminuarea sintezei de ATP, creşterea concentraţiei de ADP şi fosfor anorganic, intensificarea energogenezei şi calorigenezei, creşterea metabolismului bazal.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin intensificarea glicogenolizei sub acţiunea fosforilazei hepatice, cu depleţia ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei şi intensificarea absorbţiei glucozei din intestin, hiperglicemie.

Metabolismul proteic se caracterizează prin intensificarea catabolismului proteinelor, bilanţ negativ de azot, excreţia intensă de azot, potasiu şi fosfor cu urina, hiperazotemie pe seama azotului rezidual, hiperaminoacidemie, atrofia muşchilor striaţi, osteoporoză.

Metabolismul lipidic se caracterizează prin lipoliză intensă ca urmare a sensibilizării fibrelor simpatice din ţesutul adipos, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiţia lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hipercetonemie, cetonurie.

Manifestările neurogene se traduc prin creşterea excitabilităţii SNC, a sistemului vegetativ simpatic cu efecte specifice. Din alte simptome fac parte iritabilitatea, termofobia, comportament instabil, tremor şi gesturi stângace, osteoporoză, în special în menopauză, astenie sexuală, impotenţă şi ginecomastie la bărbaţi, sete.

Manifestările cardiovasculare constau în creşterea concentraţiei de beta-adrenoreceptori în cord şi hipersensibilizarea organu-

lui la acțiunile adrenergice, degradarea hormonilor tiroidieini cu formarea de produși, numiți pseudocatecolamine. Dereglările metabolismului în cord conduc la hiperfuncție cardiacă – tahicardie, creșterea excitabilității, fibrilație atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociație cu dereglările metabolice conduc la degenerescența miocardiocitelor (miocardiodistrofie), insuficiența circulatorie cardiogenă.

Efectele oftalmice constau din exoftalmie, condiționată de edemul mușchilor retrobulbari, care împing în afară globul ocular cu apariția limbului cornean de sus și de jos.

Hipotireoidismul. Hipotireoidismul este starea caracterizată prin insuficiența hormonilor tiroidieni și(sau) diminuarea efectelor tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi primar (defecte congenitale în sinteza hormonilor, afecțiuni primare ale tiroidei, procese inflamatoare, autoimune, tiroidectomia, radioterapia, carența de iod), secundar (afecțiuni hipofizare cu insuficiența tireotropinei) sau terțiar (afecțiuni hipotalamice cu insuficiența TRH).

Hipotiroidismul la copii se traduce prin cretinism tiroidian, iar la adulți – prin mixedem.

Cretinismul endemic este în relație cu deficitul de iod în solul și apele anumitor regiuni geografice. Pe lângă deficitul de iod, în patogenia cretinismului endemic au importanță și unele substanțe exogene cu acțiune tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conțin substanțe tireostatice, substanțe sintetice – tioureea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele ș. a. Concentrația joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreția de TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (gușă, acțiune strumogenă).

Hipotiroidismului la adulți. Insuficiența tiroidiană la adulți poate fi consecința distrucției glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamentelor ce inhibă funcția sau proliferarea tiroidei, ingerării iodului radioactiv, tiroiditei autoimune, supraîncărcarii organismului cu iod, antitiroidienelor de sinteză, litiului, senescenței cu scleroză tiroidiană, dereglării congenitale a hormonogenezei, utilizării antitiroidienelor, afecțiunilor hipofizare cu deficiența de

TSH, afecţiunilor suprahipofizare cu deficienţa de TRH. Hormonemia tiroidiană joasă se poate întâlni în denutriţie, deficit congenital de TBG, în prezenţa anticorpilor antihormonali.

Hipotiroidismul se manifestă prin dereglări ale metabolismului energetic (diminuarea proceselor oxidative, scăderea metabolismului bazal), glucidic (diminuarea activităţii fosforilazei cu acumularea de glicogen în ficat, diminuarea activităţii hexokinazei cu dereglarea absorbţiei glucidelor din intestin, diminuarea oxidării glucidelor cu deficitul de oxaloacetat, a ciclului pentozofosforic cu deficitul de NAPH şi în final cu intensificarea cetogenezei cu hipercetonemie, cetonurie, acidoză metabolică), lipidic (hipercolesterolemie şi ateromatoză), proteic (diminuarea anabolismului proteic concomitent cu intensificarea catabolismului).

Manifestările cutanate constau în infiltraţie cutano-mucoasă, mixedem, anasarca, piele uscată, rece, mai ales în regiunea extremităţilor, edem dur cu degete reci, figură umflată, edemaţioasă, rotunjită, pleoape albe şi edemaţioase, buze violete cu pielea galbenă, macroglosie, unghii fărâmicioase, păr rar, alopecie, depilaţie axilară şi pubiană, senzaţie de frig şi hipotermie.

Manifestări cardiovasculare sunt bradicardia, zgomote cardiace surde, cianoza buzelor, pericardită, megalocardie, microvoltaj cardiac şi dereglarea repolarizării miocitelor, aterome coronariene.

Din manifestările respiratorii fac parte dispneea, hipoventilaţia alveolară, pleurezia.

Dereglările neuro-psihice se manifestă prin astenie intelectuală, reacţii întârziate, pierderea memoriei, somnolenţă, mişcări lente, sedentarism, indiferenţă, pasivitate, depresie, psihoze halucinatorii, diminuarea sexualităţii, parestezii, comă mixedematoasă cu hipotermie.

Se înregistrează de asemenea crampe musculare, miopatie hipertrofică (mioedem), constipaţii, balonare abdominală, ileus paralitic, ascită, menoragie, hiperprolactinemie şi galactoree, extinderea şeei turceşti din cauza hiperplaziei celulelor tireotrope.

Guşa endemică prezintă mărirea în volum a corpului tiroidei fără de leziuni inflamatorii sau degenerative şi fără dereglări se-

cretorii (se vorbeşte despre guşa endemică doar în cazul, în care este afectată cel puţin 10% de populaţie). Factorii etiologici sunt numeroşi: aportul zilnic de iod sub 50 mcg; goitrogeni naturali care eliberează tiocianuri (brassica, manioca), malnutriţia şi poluanţi, ereditatea, radiaţia. Carenţa de iod induce deficienţa de hormoni tiroidieieni şi stimularea retroreglatorie a secreţiei hormonului tireotrop. Acesta este un mecanism de compensare, care constă în hiperplazia tiroidei sub acţiunea tireotropului şi permite menţinerea eutiroidismului.

15.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin

Pancreasul endocrin constituie cca. 1,5% din masa glandei şi este alcătuit din „insulele Langerhans", foarte bine vascularizate şi compuse din aproximativ 1,5 milioane de formaţiuni răspândite în pancreas. Insulele Langerhans conţin patru tipuri de celule: A sau alfa, B sau beta, D sau delta şi celulele F. Celulele A reprezintă cca. 20% din pancreasul endocrin şi secretă glucagonul; celulele B constituie 75% din celulele insulare şi secretă insulină; celulele D secretă somatostatina; celulele F produc hormonul numit polipeptidul pancreatic.

Insulina participă la reglarea metabolismului glucidelor, lipidelor şi proteinelor, la transportul transmembranar al ionilor şi glucozei, la replicaţia şi transcripţia nucleară, la diferenţierea, proliferarea şi transformarea celulelor.

Insulina şi glucagonul, principalul hormon contrainsular, menţin homeostazia energetică a organismului – echilibrul dintre oferta de energie şi necesităţile reale ale organismului.

Semnalele primare pentru revesarea proceselor metabolice sunt concentraţia glucozei în sânge. Efectele acestor hormoni sunt antagoniste: insulina activizează glicogensintetaza şi inhibă glicogenfosforilaza, în timp ce glucagonul invers: inhibă glicogensintetaza şi activizează glicogenfosforilaza. Insulina inhibă neoglucogeneza stimulată de gucagon, însă nu influenţează neoglucogeneza bazală. Insulina stimulează sinteza de glucozo-6-fosfat iar glu-

cagonul – defosforilarea glucozo-6-fosfatului; insulina stimulează scindarea glucozei până la piruvat şi ulterior sinteza acizilor graşi din acetil CoA, iar glucagonul inhibă această cale metabolică. Mai mult de atât, insulina în mod direct inhibă secreţia glucagonului. Insulina posedă acţiune anticatabolică asupra proteinelor (inhibă gluconeogeneza din proteine şi aminoacizi) şi acţiune directă anabolică – contribuie la transportul transmembranar al aminoacizilor în celulă şi stimulează sinteza de ARN şi proteosintaze.

Insuficienţa insulinică

Insuficienţa insulinică constituie veriga principală a patogeniei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabet de tipul I.

Diabetul zaharat de tipul I este în relaţie cu deficienţa de insulină consecutivă reducerii populaţiei de beta-celule pancreatice. Una din cauzele majore ale DZID este inflamaţia cu alterarea autoimună a insulelor Langherhans (insulită) cu localizare specifică exclusivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celule producătoare de glucagon inflamaţia lipseşte.

Dereglarea sintezei de glicogen şi lipide este manifestarea metabolică primordială şi esenţială a deficienţei de insulină. Acestea sunt în relaţie cu micşorarea indiceului insulină/glucagon. Consecinţa este incapacitatea ficatului şi muşchilor de a sintetiza glicogen şi a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză cu predominarea proceselor catabolice glicogenolitice şi lipolitice. Concomitent se intensifică şi proteoliza cu neoglucogeneză.

Toleranţa redusă la glucoză şi hiperglicemia, intensificarea catabolismului proteic, hiperlipidemia, angiopatiile şi sindromul renal sunt semnele clinice cardinale ale diabetului de tipul I.

Insulina intensifică procesele de proteoliză, rezultatul fiind hiperaminoacidemia, aminoaciduria, creşterea concentraţiei ureei şi amoniacului în sânge.

Patogenia hiperlipidemiei (predominant a lipoproteinelor cu densitate foarte mică şi a acizilor graşi neesterificaţi) se explică prin faptul că în lipsa insulinei lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, neactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite,

iar acizii grași nesolicitați sunt transformați în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică (lipoproteine aterogene). Creșterea concentrației în sânge a acizilor grași neesterificați (hiperlipidemie de transport) este consecința mobilizării intense a lipidelor din țesutul adipos.

Hipercetonemia și cetonuria se datorează concentrației înalte de acizi grași în sânge cu intensificarea beta-oxidării și producerii abundente de acetil CoA, care în lipsa insulinei nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpilor cetonici – acetonă, acid hidroxibutiric și acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, consecință a hiperglicemiei înalte și a concentrației mari de glucoză în filtratul glomerular, care depășește capacitatea funcțională a glucokinazei epiteliului canalicular (pragul fiind de cca 180 mg/DL). Glucozuria antrenează poliurie (diureza osmotică), iar poliuria respectiv polidipsie. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtrației glomerulare, creșterea permeabilității filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hipercetonemiei.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotice în insuficiența absolută a insulinei, hiperosmolară în deficiența insulinică moderată și lactoacidotică cu hipoxie, septicemie, șoc cardiogen, (supradozarea insulinei poate conduce la coma hipoglicemică). Acidoza este și consecință a hiperlactacidemiei ca urmare a incapacității ficatului de a resintetiza glicogenul din acidul lactic format în diferite organe.

Cauza primară a comei cetoacidotice este insuficiența absolută a insulinei (în sânge nu se depistează nici insulină, nici C-peptida). Aceasta se manifestă prin hiperglicemie (20–30 mMol/L), glucozurie, acidoză metabolică decompensată prin acumularea în sânge a corpilor cetonici (concentrația poate să crească de 200 ori până la 2 mMol/DL), lactatului, piruvatului; pH este mai jos de 7,0, survine deshidratarea cu deficitul total de apă până la 10% și micșorarea lichidului intravascular cu 25–30%, hipovolemie policitemică, hemoconcentrație, hipotensiune arterială, insuficiență

circulatorie. Dereglările perfuziei conduc la hiponutriţia şi hipoxia miocardului cu insuficienţă cardiacă. Dereglările reologice ale sângelui pot conduce la hipercoagulare.

Corecţia patogenetică a homeostaziei în coma cetoacidotică urmăreşte lichidarea deficienţei de insulină, rehidratarea şi resalinizarea organismului, restabilirea echilibrului acido-bazic, restabilirea rezervelor de glicogen.

15.6. Manifestările patologiilor sistemului endocrin în cavitatea bucală

La 70–90% din pacienţii cu diabet zaharat se depistează afecţiuni ale paradonţiului. Una din particularităţile patologiei diabetice a paradonţiului la copii este manifestarea ei precoce. Are loc resorbţia selectivă a ţesutului osos alveolar, fără afectarea scheletului.

În patogenia afecţiunilor diabetice ale paradonţiului un rol important revine: acidozei diabetice, angiopatiilor, dereglărilor sintezei proteice, proteolizei intense, scindării proteinglicanelor, colagenului, ceea ce dezorganizează şi slăbeşte aparatul ligamentar al dintelui. Este inhibată proliferarea fibroblaştilor, formarea matricei osoase, ceea ce deregleazǎ evoluţia normală a proceselor reparative în parodont. Printre manifestările precoce ale diabetului zaharat se numără uscăciunea mucoaselor cavităţii bucale, atrofia papilelor gustative lingvale, sporirea activităţii fibrinolitice a salivei, apariţia hemoragiilor gingivale, polidipsia şi polifagia.

Patogenia afecţiunilor organelor cavităţii bucale induse de diabetul zaharat este influenţată şi de micşorarea rezistenţei capilarelor gingivale şi dezvoltarea angiopatiilor microcirculatorii cu îngroşarea endoteliului şi membranei bazale. Drept urmare, permiabilitatea vasculară se micşorează ceea ce deregleazǎ schimbul de fluide şi electroliţi. Dereglările metabolice şi angiopatiile precoce apărute afectează, în primul rând, vasele sanguine supuse unei suprasolicitări funcţionale maxime. Astfel, sistemul microcirculator al parodonţiului, fiind o zonă hemodinamică activă, suferă

modificări patologice mai timpurii şi mai frecvente în comparaţie cu vasele sanguine ale altor organe. Dereglările microcirculatorii sunt cauzate de fenomenele de glicozilare a proteinelor vasculare cu îngroşarea membranei bazale a microvaselor, obliterării lor, ceea ce conduce la ischemia ţesuturilor parodonţiului, dezvoltarea proceselor distrofice, hiporegenerare, micşorarea activităţii mecanismelor nespecifice de protecţie din cavitatea bucală. La 93% din pacienţii în etate se dezvoltă xerostomia, mucoasa devine mată, iar limba netedă, din cauza atrofiei papilelor gustative.

Diminuarea rezistenţei mucoasei cavităţii bucale la microflora patogenă stimulează activarea proceselor de distrugere a paradonţiului. Pe fundalul metabolismului dereglat pot fi inhibate chimiotactismul şi capacitatea fagocitară a neutrofilelor, ceea ce favorizează dezvoltarea florei patogene *(Porphyromonas gingivaiis, Prevotella melaninogenica, Streptococcus intermedius, B. intermedius. B. gingivaiis, Candida albicans şi a.)*, care va agrava evoluţia paradontozei. Inflamaţia parodonţiului este însoţită şi de depuneri pe ţesutul alveolar şi dentar.

În diabetul zaharat apar dereglări în sistemul imun: creşte brusc nivelul killerilor naturali, limfocitelor T-citotoxice, scade activitatea funcţională a celorlante colonii limfocitare, care vor contribui la dezvoltarea stărilor imunodeficitare în organele cavităţii bucale şi la o evoluţie nefavorabilă a afecţiunilor parodonţiului.

O manifestare a diabetului zaharat poate fi considerată şi nevralgia trigeminală.

Micşorarea reactivităţii şi rezistenţei mucoasei bucale la acţiunea factorilor traumanţi (igiena cavităţii bucale, manipulările stomatologice etc.) determină diminuarea proprietăţilor regenerative ale mucoasei. Procesele inflamatorii în cavitatea bucală au o evoluţie lentă, deseori recidivantă. Se atestă o dependenţă liniară dintre nivelul glicemiei şi evoluţia procesului inflamator. Procesele purulente în organele cavităţii bucale (flegmonul) la bolnavii cu diabet zaharat se caracterizează prin generalizarea procesului patologic.

Diabetul zaharat poate servi şi ca fundal pentru dezvoltarea diverselor complicaţii după extracţia dentară, înlăturarea tartarului dentar şi altor manipulări stomatologice - micşorarea vitezei de regenerare a ţesuturilor, asimilarea infecţiilor patogene, dereglări de coagulare etc.

Administrarea corticotropinei şi glucocorticoizilor provoacă la animalele de laborator resorbţia parţială a ţesutului osos alveolar, precum şi activizarea proceselor de distrofie tisulară. Cortizolul scade activitatea osteoblaştilor din ţesutul osos alveolar, provocând distrugerea fibrelor de colagen, accelerând astfel resorbţia ţesutului osos. Atrofia exagerată a ţesutului alveolar provocată de excesul glucocorticoizilor se explică prin efectul catabolic pronunţat al cortizolului. Astfel, dereglarea procesului de organizare a ţesutului osos poate fi determinată de către hiperplazia primară a suprarenalelor sau de hiperfuncţia secundară a hipofizei (boala Iţenco-Cushing).

16. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI SANGUIN

Sângele reprezintă un ţesut lichid circulant constituit din compartimentul celular (elementele figurate ale sângelui – eritrocite, leucocite şi trombocite) şi cel lichid (plasmă). Datorită componentelor sale, sângele îndeplineşte funcţiile de nutriţie, respiraţie, protecţie, excreţie ş. a.

La omul sănătos volumul total de sânge constituie în mediu 7–8% din masa corporală (normovolemia). Din volumul total de sânge, volumul sângelui circulant constituie aproximativ 3,5–4 litri, iar circa 1,5 litri sunt depozitaţi în vasele ficatului, plămânilor, organelor cavităţii abdominale.

Creşterea sau scăderea volumului total al sângelui circulant sunt respectiv desemnate ca *hipervolemii* şi *hipovolemii*. Un indice, care caracterizează sângele, este hematocritul - raportul dintre volumul elementelor figurate ale sângelui şi volumul plasmei, egal în mediu cu 45%. În funcţie de valoarea hematocritului, hiper- şi hipovolemiile pot fi simple, policitemice şi oligocitemice.

16.1. Modificările volumului sângelui circulant

Hipervolemiile. Hipervolemia reprezintă creşterea volumului total de sânge peste 7–8% din masa corporală. *Hipervolemia normocitemică (pletora simplă)* se caracterizată prin mărirea volumului sângelui circulant asociată cu valori normale ale hematocritului. Şi ca o reacţie de compensare temporară, de exemplu, la un efort fizic intens nu antrenează consecinţe patologice. Consecinţe severe pot apărea doar la transfuzia neargumentată a unui volum mare de sânge. În experiment s-a dovedit că mărirea volumului total de sânge cu 150–200% conduce la decompensarea circulaţiei sistemice, modificări reologice ale sângelui în vasele microcirculatorii cu asocierea hipercoagulabilităţii, extravazarea lichidului în cavitatea abdominală, pleurală, perecardiacă, formarea de microtrombi etc.

Hipervolemia oligocitemică (pletora hidremică) se caracterizează prin creşterea volumului sângelui circulant pe seama volumului plasmei, hematocritul fiind scăzut. Apare în urma reţinerii surplusului de apă în organism (insuficienţă renală, hipersecreţia de hormon antidiuretic, administrarea de volume excesive de plasmă, constituienţi ai plasmei). Manifestările sunt determinate de excesul de lichide din patul vascular, hiperfuncţia cordului, distensibilitatea vaselor, stază în mica circulaţie, hemoragii în diferite organe etc.

Hipervolemia policitemică este o stare caracterizată prin creşterea volumului de sânge circulant pe seama măririi numărului de celule sanguine, ceea ce conduce la creşterea hematocritului mai sus de 48%. Poate fi de origine primară (boala Waquez-Osler) determinată, predominant, de hiperplazia tumorală a seriei eritrocitare a măduvei roşii a oaselor, sau poate apărea ca o reacţie de compensare în hipoxie (bolile cronice ale aparatului respirator, în insuficienţa cardiacă, insuficienţa circulatorie cronică, vicii cardiace etc.), fiind indusă de o intensificare a hematopoiezei cu ieşirea eritrocitelor tinere în sângele periferic.

Hipervolemia policitemică se caracterizează prin creşterea viscozităţii sângelui, micşorarea vitezei torentului sanguin, hiperfuncţia cordului cu creşterea debitului cardiac şi a presiunii arteriale. Datorită dereglărilor de adeziune şi agregare plachetară poate apărea coagularea intravasculară diseminată cu formare de microtrombi în vasele microcirculatorii.

Hipovolemiile

Hipovolemia normocitemică (simplă) se caracterizează prin scăderea volumului sângelui circulant ca urmare a pierderii proporţionale a plasmei şi elementelor figurate, hematocritul rămânând normal. Apare în primele ore după o hemoragie acută (de ex., în ulcerul gastric, în tuberculoza pulmonară). Manifestările vor depinde de caracterul cauzei care a provocat hemoragia, însă predomină fenomenele de insuficienţă circulatorie şi hipoxia.

Hipovolemia oligocitemică – stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant în special pe seama micşorării numărului de eritrocite. Hematocritul este scăzut sub 36%. Apare în urma hemoragiei acute, în perioada când compensarea volumului sângelui se efectuează din contul lichidelor, iar regenerarea celulară încă nu survine.

Hipovolemia policitemică (anhidremie) – stare caracterizată prin micşorarea volumului sângelui circulant, în special pe seama plasmei, hematocritul fiind crescut. Se constată în maladiile însoţite de deshidratarea organismului (de ex., în diaree, combustii cu plasmoree, hipertermie cu hipersudoraţie, vomă incoercibilă la gravide etc.) şi se caracterizează prin creşterea pronunţată a viscozităţii sângelui. Consecinţele depind de deregările circulatorii sistemice, determinate de micşorarea volumului de sânge şi de dereglările microcirculatorii, determinate de deteriorarea reologiei sângelui (creşterea viscozităţii sângelui, a agregabilităţii celulelor sanguine, a coagulabilităţii).

16.2. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul eritrocitar

Conţinutul constant de eritrocite în sânge este menţinut de echilibrul a două procese antagoniste – *eritrocitopoieza* (regenerarea eritrocitelor) si *eritrodiereza* (moartea fiziologică a eritrocitelor bătrâne).

Eritrocitopoieza este stimulată de substanţe biologic active (eritropoietine), sintetizate de celulele aparatului juxtaglomerular ale rinichiului, ficatului şi splinei în hipoxie. Formarea şi maturizarea hematiilor în organele hematopoietice parcurge câteva etape succesive.

1) *Diferenţierea* – transformarea celulei medulare nediferenţiate (celula stem pluripotentă; CSP) în proeritroblast.

2) *Multiplicarea (proliferarea)* – mitoza, prin intermediul căreia sporeşte numărul de elemente hematopoietice cu formarea coloniilor de eritroblaşti bazofili şi policromatofili.

3) *Maturizarea (maturaţia)* – transformarea eritroblastului în reticulocit şi, ulterior, în eritrocit matur.

4) *Lansarea în circulaţie (diabaza)* – eliberarea reticulocitelor din organul medular în circulaţia sanguină.

Modificările cantitative în sistemul eritrocitar pot fi divizate în *eritrocitoze, eritrocitopenii şi anemii.*

16.2.1. Eritrocitoza

Eritrocitoza reprezintă creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (1litru; L). Conţinutul normal de eritrocite la femei constituie $4,7x\ 10^{12}/L$, iar la bărbaţi variază în jurul valorii de $5,57x10^{12}/L$. În funcţie de procesul patologic, care le-a provocat, eritrocitozele se divid în primare şi secundare.

Eritrocitozele primare sunt provocate de procese patologice care afectează iniţial organele hematopoietice, de ex., proces tumoral din seria hematopoietică eritroblastică (leucoză eritroidă, eritremie, boala Vaquez). În eritremie se constată creşterea viscozităţii sângelui şi încetinirea circulaţiei sanguine, tulburări funcţio-

nale ale diferitelor organe şi sisteme, mai cu seamă a celui cardiovascular: apare hipertensiunea arterială, ca urmare a hipervolemiei policitemice cu mărirea volumului sistolic şi creşterea rezistenţei periferice.

Eritrocitoza secundară este un sindrom care însoţeşte diferite stări patologice sau boli localizate extramedular. Se caracterizează prin mărirea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge. La înlăturarea procesului primar (afecţiuni cardiovasculare, respiratorii), numărul de eritrocite revine la valorile normale. Eritrocitozele secundare se clasifică în *absolute* şi *relative*.

Eritrocitoza secundară absolută este o stare caracterizată prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge apărută ca rezultat al intensificării eritrocitopoiezei. Cauza intensificării eritrocitopoiezei, determinată de sinteza sporită a eritropoietinei, este hipoxia de orice origine(de ex., la altitudini, în insuficienţa cronică a respiraţiei externe, vicii cardiace ş. a.). În sângele periferic se constată creşterea numărului de eritrocite, reticulocite (mai mult de 12 reticulocite la 1000 eritrocite).

Eritrocitoza secundară relativă se caracterizează prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (fără intensificarea eritrocitopoiezei), apărută ca rezultat al micşorării volumului de plasmă şi hemoconcentraţiei. De regulă, se întâlneşte în toate afecţiunile însoţite de deshidratarea organismului (de ex., în diaree, plasmoree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

Eritrocitopenia prezintă micşorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (mai jos de 3 500 000/ mm^3 sânge). De regulă, eritrocitopenia este însoţită şi de micşorarea cantităţii de hemoglobină în sângele periferic, stare patologică denumită *anemie*.

16.2.2. Anemia. Manifestările în organele cavităţi bucale

Anemie – simptom, stare patologică sau boală caracterizată prin micşorarea cantităţii de hemoglobină şi/sau a numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge.

După patogenie, anemiile se clasifică în:

I. Anemii prin dereglarea diferenţierii şi proliferării celulare în măduva osoasă, consecutive hipoplaziei.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor. III. Anemii prin dereglări ale hemolizei.

IV. Anemii consecutive pierderilor de eritrocite.

I. Anemii prin dereglarea diferenţierii şi proliferării celulare în măduva osoasă, consecutive hipoplaziei

Anemia hipo- şi aplastică constituie un sindrom caracterizat prin lezarea primară a celulelor medulare pluripotente ale mielopoiezei (CFS–GEMM). Lezarea acestora conduce la suprimarea pronunţată a hematopoiezei, manifestată prin tulburarea diferenţierii şi proliferării tuturor celulelor măduvei osoase mai cu seamă ale seriei eritroblastice. Anemia aplastică poate fi primară şi secundară.

Anemia aplasică primară (ereditară), descrisă de Fanconi, reprezintă o anemie transmisă autozomal recesiv şi la baza căreia stă disfuncţia proceselor reparative intranucleare ale ADN-lui. Se caracterizează prin aplazia selectivă a seriei eritroblastice cu antrenarea în proces a seriilor granulo- şi trombocitară.

Anemia hipo- aplastică secundară (dobândită) poate apărea în urma acţiunii diverşilor factori *fizici* – radiaţiile ionizante, *chimici* – fosforul şi aurul radioactiv, coloranţi anilinici, medicamente – levomicetina, butadionul, aminazina, citostaticele etc., *biologici* – virusurile hepatitei, mononucleoza infecţioasă etc.

Factorii etiologici inhibă proliferarea şi diferenţierii clonelor celulare predecesoare mielopoiezei, mai cu seamă ale eritrocitopoiezei. Aplazia medulară poate fi provocată şi de perturbări enzimatice în metabolismul acidului folic, care participă în sinteza bazelor purinice şi pirimidinice responsabile de structura normală

a acizilor nucleici. În sângele periferic se micşorează numărul de eritrocite (*eritrocitopenie*), leucocite granulate (*agranulocitoză*) şi trombocite (*trombocitopenie*), scad reticulocitele, se instalează sindromul hemoragic.

În organele cavităţii bucale apar procese patologice determinate de micşorarea numărului de eritrocite, leucocite şi trombocite. Mucoasa cavităţii bucale are aspect hipotrofic, este "lipsită" de sânge, apar diverse dereglări microcirculatorii (ischemia, teleangioectazii). Vasele sanguine din cavitatea bucală, la fel ca şi mucoasa, se supun uşor traumatizării de către alimentele uscate, dinţi sau proteze dentare, ceea ce conduce la apariţia microhemoragiilor. Microhemoragiile pot apărea şi spontan. În amigdale apar procese infecţioase necrotice. La examinarea fundului ochiului se depistează microhemoragii în retină. Tegumentele sunt pale, capilarele sunt alterabile cu apariţia microhemoragiilor şi hematoamelor intradermice. Este pozitiv semnul garoului şi al pişcăturii (apariţia microhemoragiilor localizate în locul acţiunii factorului mecanic).

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor

Dereglarea procesului de maturaţie a eritrocitelor include defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare (*membranopatiile*), ale structurii şi activităţii enzimelor eritrocitare (*enzimopatiile*), ale structurii lanţurilor polipeptidice ale hemoglobinei (*hemoglobinopatiile*). Din dereglările achiziţionate ale maturaţiei eritrocitelor fac parte tulburările sintezei acizilor nucleici (carenţa de cobalamine şi acid folic), tulburările induse de carenţa de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei, de ex., fier, proteine etc.

Membranopatiile prezintă un grup de anemii hemolitice, la baza cărora stă defectul genetic în structura membranei eritrocitare cu schimbarea formei şi pierderea elasticităţii hematiilor.

Microsferocitoza (boala Minkowsky-Chauffard) se caracterizează prin anomalii ale formei şi volumului eritrocitelor, având la bază defect ereditar în structura proteică a membranei acestora.

Ovalocitoza este o variantă de membranopatii apărute în urma unui defect genetic autozomal dominant caracterizat prin schimbarea structurii conformaționale a proteinelor membranare cu apariția în sângele periferic a hematiilor de formă ovală – *ovalocite.*

Acantocitoza este o variantă de membranopatie, transmisă autozomal recesiv, determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor şi acizilor graşi din membrana eritrocitară (inversarea raportului normal (3/2) dintre lecitine şi sfingomieline), atribuind hematiilor o formă zimțată ca frunzele de acantă.

Enzimopatiile sunt defecte ale structurii activității enzimelor necesare pentru realizarea proceselor vitale eritrocitare. Mecanismele patogenetice ale acestor anemii sunt explicate prin: a) crearea deficitului energetic sau b) diminuarea proceselor antioxidante în eritrocit.

Deficitul piruvatkinazei, hexokinazei, triozofosfatizomerazei etc. conduc la dereglarea glicolizei anaerobe şi corespunzător, la reducerea sintezei compuşilor macroergici (ATP) – sursa principală de energie produsă în eritrocit. Insuficiența de energie condiționează tulburarea transportului transmembranar de ioni, manifestată printr-un dezechilibru dintre raportul de ioni extra- şi intraeritrocitar cu un flux mărit de ioni în hematii, ceea ce conduce la hiperhidratare celulară cu formare de sferocite, iar ca consecință – liza acestora.

Insuficiența enzimelor glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, glutationreductaza, glutationsintetaza etc. conduce la alterarea hematiilor şi la scurtarea duratei lor de viață în urma dereglării proceselor antioxidante (insuficiența formării glutationului redus – principalul component al sistemului antioxidant) îndreptate spre anihilarea acțiunii oxigenului din oxihemoglobină. Micşorarea cantității de glutation redus facilitează peroxidarea hemoglobinei şi lipidelor membranare eritrocitare, creşterea permeabilității membranei, fluxul crescut de ioni în hematii, micşorarea rezistenței osmotice a eritrocitelor şi hemoliza intravasculară a acestora.

Hemoglobinopatiile – denumire generică a unor boli ereditare, determinate de modificarea structurii hemoglobinei.

Drepanocitoza (hemoglobinoza S sau siclimia) prezintă înlocuirea hemoglobinei normale (HbA) cu hemoglobina. Este o boală ereditară transmisă autozomal. Formele oxigenate ale HbA şi HbS au aceeaşi solubilitate, însă solubilitatea formei reduse de HbS (în hipoxie) se micşorează aproximativ de 50 de ori amintind un gel semisolid cu formarea de cristale alungite, filamentoase, numite „tactoizi", care schimbă forma eritrocitului (eritrocitul devine alungit în formă de seceră, fenomenul fiind denumit *siclizarea hematiilor*, formarea de *drepanoçite).* Eritrocitele siclizate (*drepanocitele*) au o rigiditate crescută, care nu le permite trecerea prin capilarele splenice şi hepatice, de acea sunt sechestrate şi supuse hemolizei, condiţionând obturarea sinusurilor hepatice. Aceasta, la rândul său, conduce la hipoxie în parenchimul ficatului cu declanşarea procesului de substituire a celulelor hepatice cu ţesut conjunctiv şi apariţia cirozei ficatului.

Fenomenul de siclizare este urmat şi de creşterea viscozităţii sângelui, care induce încetinirea vitezei de circulaţie cu apariţia stazei, acidozei, trombozei vasculare cu infarcte în diverse organe. Or, modificările în structura Hb şi proprietăţile fizicochimice ale HbS explică apariţia sindromului *hemolizei* şi *trombozei vasculare.*

Hemoglobinopatiile cantitative (sindroame talasemice) reprezintă lipsa în structura hemoglobinei a unuia din lanţurile globinice α sau β. În funcţie de lanţurile globinice blocate (α sau β), se disting două grupe de talasemii: α – *talasemia* şi – *β talasemia.*

α – *Talasemia* se caracterizează prin lipsa totală sau parţială a genei responsabile de sinteza lanţului globinic α şi sinteza de hemoglobină cu 4 lanţuri *β.* Veriga principală în patogenia α-talasemiei este hipoxia, care apare ca urmare a afinităţii crescute a acestei Hb pentru $O_{2,}$ datorită cărui fapt acesta cu greu este cedat ţesuturilor. Hemoglobina anomală se oxidează uşor şi pe măsura îmbătrânirii eritrocitelor se supune procesului de precipitare, conducând la micşorarea plasticităţii membranei eritrocitare cu se-

chestrarea acestor eritrocite în splină, ceea ce determină un ciclu scurt de viață al eritrocitului și apariția splenomegaliei.

β – Talasemia se caracterizează prin tulburarea sintezei lanțurilor β și sinteza de hemoglobină cu 4 lanțuri α, care precipitează intracelular cu deformarea membranei hematiilor.

La baza manifestărilor clinice apărute în toate formele de talasemii stă hipoxia, care apare ca rezultat al anemiei. Excesul de lanțuri α conduce la precipitarea ionilor Fe^{++} din ele și cu depunerea lui în eritrocite sub formă de hemosiderină.

În anemiile ereditare (membranopatiile, hemoglobinopatiile și enzimopatiile) hemoliza se produce preponderent intraceluar.

Anemia prin carența vitaminei B_{12} și a acidului folic

Sursa de vitamina B_{12} pentru om este exclusiv alimentară. În cantități suficiente vitamina se conține în carne, ficat. În sursele alimentare vegetale cantitatea de vitamină B_{12} este foarte redusă.

Cauzele carenței vitaminei B_{12} și acidului folic sunt :

a) carența vitaminei B_{12} și acidului folic în alimente;

b) carența „factorului intrinsec" Castle – glicoproteina secretată exclusiv de celulele parietale gastrice (de ex., în caz de lezare a mucoasei gastrice, rezecția stomacului, distrugere a mucoproteidei de către autoanticorpi etc.);

c) malabsorbția vitaminei B_{12} și acidului folic în intestinul subțire (de ex., în rezecția jejunului, în enterite, alcoolism etc.);

d) deficitul cantitativ sau defectul receptorilor ideali pentru vitamina B_{12} (sindromul Immerslund);

e) utilizarea excesivă a vitaminei B_{12} și acidului folic în organism (de ex., în sarcină, difiloborioză etc);

f) depozitarea insuficientă a vitaminei B_{12} (de ex., în afecțiunile difuze ale ficatului - hepatită, ciroză etc.);

g) prezența în ser și în sucuľ gastric a autoanticorpilor anticelulă parietală gastrică sau autoanticorpi antifactor intrinsec Castle, ceea ce determină originea autoimună a anemiei pernicioase (boala Addison Biermer).

Carenţa în vitamina B_{12} şi acid folic conduce la dereglări în structura acizilor nucleici cu apariţia sindromului anemic, gastro-intestinal şi neurologic.

Sindromul anemic prezintă înlocuirea eritrocitopoiezei normoblastice cu cea megaloblastică, rezultatul căreia este producţia de megalocite – celule de dimensiuni mari, cu rezistenţa osmotică scăzută şi durata redusă de viaţă – 40–50 zile. Se atestă o anemie foarte pronunţată, cu un număr de hematii sub 1000000/mm^3, cu multe megalocite, intens colorate (hipercromie cu indicele cromatic 1,4–1,8). Trombocitele ating limita valorilor inferioare (100000–120000 la mm^3).

Sindromul gastrointestinal este determinat de apariţia mitozei atipice în celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal, limbii şi glandelor salivare etc.

În organele cavităţii bucale carenţa vitaminei B_{12} şi a acidului folic produce modificări specifice. În urma anemiei şi inhibiţiei proceselor de regenerare fiziologică diminuează rezistenţa mucoasei la acţiunea factorilor traumatici, apar dereglări de metabolism celular, descuamarea epiteliului, scade rezistenţei imunologică locală. Apar focare inflamator-atrofice ale mucoasei linguale cu depapilarea acesteia – "*glosita Hunter*". Pe părţile dorsale ale limbii apar regiuni inflamatorii de culoare roşu-aprins ca rezultat al diminuării rezistenţei specifice şi nespecifice din cavitatea bucală. Inflamaţia se răspândeşte de-a lungul părţilor laterale ale limbii spre vârful ei, probabil datorită traumatizării mai frecvente a acestor regiuni de către dinţi sau proteze dentare. Uneori inflamaţia cuprinde toată limba. Printre primele semne este apariţia durerilor şi senzaţiei de usturime a limbii. Foarte des pe mucoasa cavităţii bucale şi a limbii se produc afte. Are loc atrofia papilelor lingvale fără depuneri ("limbă lăcuită"). Numărul papilelor gustative scade, iar cele rămase se supun modificărilor necrobiotice.

Mucoasa esofagului, stomacului, intestinului subţire este atrofiată, asociată cu dereglări secretorii (aclorhidrie histaminorezistentă), tulburări ale absorbţiei intestinale, ceea ce contribuie la agravarea deficitului vitaminic (apare cercul vicios).

Sindromul neurologic se caracterizează prin tulburarea sintezei mielinei şi lezarea directă a axonului. Se declanşează demielinizarea nervilor periferici, lezarea neuronilor corticali şi celor spinali, mai cu seamă a cordoanelor posterioare şi laterale ale măduvei. Se atestă modificări ale sensibilităţii (parestezii, algii), motricităţii (ataxii şi semne ale mielozei funiculare, mers instabil), tulburări auditive, oculare, halucinaţii.

Anemiile feriprive sunt cauzate de deficitul fierului, element absolut necesar procesului de biosinteză a hemoglobinei. În organismul uman cantitatea totală de fier este în jur de 4–4,5g , din care 69% revin fierului bivalent din hemoglobină, 28% – fierului depozitat în măduvă osoasă, splină, muşchi şi ficat, 3% – fierului din compoziţia mioglobinei şi enzimelor hemice (citocromi, catalaze, peroxidaze cu fier trivalent).

Necesităţile zilnice de fier constituie 10mg pentru bărbaţi şi 20 mg pentru femei. În stomac pepsina eliberează fierul din componenţa proteinelor, acidul clorhidric ionizează fierul anorganic, iar acidul ascorbic reduce fierul trivalent în fier bivalent bioasimilabil. Absorbţia fierului începe în duoden şi în partea proximală a jejunului.

Cauzele anemiilor feriprive sunt foarte variate: aportul scăzut de fier cu alimentele, pierderi de fier, de exemplu în sângerări cronice, absorbţia insuficientă în tractul gastrointectinal, necesităţile crescute (la prematuri, sugari, adolescenţi, în sarcină şi perioada de alăptare), transpot insuficient al fierului către măduva osoasă (insuficienţa transferinei, tulburarea procesului de depozitare a fierului.

Deficitul de fier în organism conduce la micşorarea sintezei hemului şi, în consecinţă, a hemoglobinei. De asemenea, tulbură şi sinteza unor enzime: catalazei, glutationperoxidazei din eritrocite, precum şi a citocromilor şi mioglobinei din celulele organelor parenchimatoase, ceea ce declanşează procese atrofice şi distrofice în tractul digestiv, parestezii gustative, fisuri ale comisurii gurii.

În anemiile feriprive cantitatea de hemoglobină în sânge este redusă considerabil (sub 60g/l) , eritrocitele capătă un aspect ca-

racteristic inelar („anulocite”). Indicele cromatic subunitar (0,5–0,7) indică *anemie hipocromă*, iar diametrul redus al hematiilor (5–6 micrometri) – *anemie microcitară*.

Sinteza insuficientă de enzime antiperoxidante (catalaze, peroxidaze, glutationperoxidaze) conduce la micşorarea rezistenţei hematiilor la acţiunea peroxizilor cu declanşarea hemolizei şi cu scurtarea duratei de viaţă a acestora.

În anemia feriprivă se constată paloarea tegumentelor şi mucoaselor, păr friabil, unghiile devin plate, concave şi se rup uşor, determinate de procesele atrofice şi de cele distrofice.

Dereglările din cavitatea bucală în anemiile feriprive depind de următoarele mecanisme patogenetice:

a) diminuarea numărului vaselor sanguine funcţionale;

b) diminuarea perfuziei ţesuturilor organelor cavităţii bucale, hipoxia, hiponutriţia;

c) hiposecreţia glandelor salivare;

d) diminuarea reactivităţii imunologice şi troficii organelor cavităţii bucale;

e) diminuarea proceselor de regenerare fiziologică a celulelor şi a sistemului antioxidant, ceea ce conduce la micşorarea rezistenţei faţă de microorganisme, factori chimici, fizici ş. a.

Mucoasa cavităţii bucale se caracterizează prin paloare cu nuanţă gri-verzuie, este uscată. Se dezvoltă procese inflamatorii şi atrofice în mucoasa tractului digestiv, apare glosita caracterizată prin parastezii gustative, fisuri ale comisurilor gurii şi pe limbă, ulceraţii pe mucoasa cavităţii bucale, stomatită, spasm dureros la deglutiţie, pigmentaţie intensă de culoare roşie pe limbă, senzaţie de usturime, dureri şi arsuri în gură şi gât, sângerări din gingii.

Scade sensibilitatea mucoaselor, perceperea olfactivă. Edemul tisular şi perturbările turgorului determină apariţia amprentelor dinţilor pe mucoasa cavităţii bucale, pe linia de angrenare a dinţilor, aceasta fiind una din manifestările clinice stabile ale deficitului de fier în cavitatea bucală.

Anemia deficitară de fier se manifestă prin cloroza precoce, mai des la fete în perioada pubertară. În această perioadă mucoasa

este pală, cu nuanţă verzuie, îndeosebi în părţile distale ale cavităţii bucale. Cloroza tardivă se depistează la femeile de 30-50 ani, foarte frecvent în perioada de menopauză, şi este determinată de micşorarea absorbţiei fierului în intestinul subţire sau de hemoragiile cronice. Apar dereglări ale integrităţii epiteliului mucoasei bucale, hemoragii gingivale, ulceraţii, xerostomii.

Subţierea mucoaselor ca rezultat al atrofiei epiteliului este însoţită de micşorarea elasticităţii lor, acestea fiind uşor alterabile. Procesul atrofic de pe suprafaţa limbii are 4 stadii: I – afectarea papilelor filiforme; II – atrofia papilelor filiforme şi fungiforme de pe vârful limbii; III – atrofia papilelor filiforme şi fungiforme de pe partea anterioară a limbii; IV – atrofia epiteliului de pe toată suprafaţa limbii, care devine netedă, "lăcuită", în cazuri grave cu stricturi adânci, afte, cu atrofia fasciculelor musculare.

În patogenia atrofiei mucoaselor cavităţii bucale un rol esenţial joacă reducerea activităţii fermenţilor de oxido-reducere hemosiderinici (care conţin fier): succinatdehidrogenaza, citocromoxidaza, precum şi a fermenţilor antioxidanţi, ceea ce va determina micşorarea regenerării fiziologice a celulelor epiteliale. Reducerea activităţii sistemului antioxidant micşorează rezistenţa mucoasei bucale la microorganisme, acţiunea factorilor mecanici, chimici şi alţi factori patogeni.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei

Durata vieţii hematiilor este de circa 120 de zile. În condiţii normale, procesul de eritrocitopoieză este perfect echilibrat cu procesul de hemoliză fiziologică. Hemoliza excesivă conduce la anemii hemolitice.

După etiologie, anemiile hemolitice se împart în:

– *anemii hemolitice ereditare endoeritrocitare,* cauzate de defecte eritrocitare genetic determinate (membranopatiile, hemoglobinopatiile şi enzimopatiile);

– *anemii hemolitice dobândite exoeritrocitare* provocate de factori extraeritrocitari non-ereditari.

Anemiile hemolitice ereditare sunt expuse în compartimentul "Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor". Hemoliza în aceste boli, la fel ca şi hemoliza fiziologică, are loc în celulele sistemului macrofagal (hemoliza intracelulară).

Anemiile hemolitice dobândite sunt anemiile declanşate în cursul vieţii de factori din afara eritrocitelor. Acestea pot fi de diferită origine: mecanici, fizici, chimici, infecţioşi etc.

Acţiunea *factorilor mecanici* (de ex., protezele vasculare sau valvulare) provoacă fragmentarea eritrocitelor în patul vascular cu ieşirea componenţilor eritrocitari (hemoglobina).

Factorii chimici şi medicamentoşi pot acţiona asupra eritrocitelor prin mai multe mecanisme.

Acţiune toxică directă asupra constituenţilor membranei eritrocitare posedă cloroformul, benzenul, toluenul, unii detergenţi, veninul de şarpe, coloranţii anilinici etc. Din factorii biologici acţiune hemolitică exercită plasmodiul malariei, streptococul hemolitic, stafilococii, leishmaniile, *Clostridium welchii* etc. Anemia hemolitică poate fi provocată şi de anticorpii antieritrocitari.

Anemia hemolitică izoimună poate surveni la interacţiunea dintre anticorpii naturali ai recipientului (aglutininele alfa şi beta) contra antigenelor naturale eritrocitare ale donatorului (aglutinogenele A, B şi D) la transfuzia de sânge incompatibil după grupă sau factorul Rhesus.

Anemiile hemolitice autoimune dobândite reprezintă o grupă de afecţiuni, în care eritrocitele sunt distruse de către anticorpi sau de către limfocitele sensibilizate în urma interacţiunii acestora cu antigenele neschimbate ale eritrocitului.

În unele boli hemoliza are loc chiar în patul vascular (hemoliza intravasculară). Consecinţe ale hemolizei intravasculare a hematiilor este *hemoglobinemia* şi *hemoglobinuria* cu *hiperbilirubinemie* (fracţia liberă) şi *hemosiderinurie*.

Anemiile hemolitice atât ereditare, cât şi dobândite, sunt însoţite de microhemoragii gingivale, apărute la traumatizarea uşoară a gingiilor sau în mod spontan (în crize hemolitice), ceea ce determină apariţia şi intensificarea nuanţei sur-pale a mucoaselor cavi-

tăţii bucale. Foarte des se dezvoltă gingivita fără afectarea pronunţată a ţesutului osos. Pe mucoasa cavităţii bucale, în locul traumatizării ei de către protezele dentare sau dinţi, apar ulceraţii necicatrizate, atone, cu depuneri necrotice. Se micşorează trofica ţesuturilor parodonţiului. Se creează condiţii pentru apariţia cariei.

IV. Anemiile consecutive pierderilor de eritrocite

Hemoragia reprezintă extravazarea unei cantităţi mari de sânge, apărută în urma lezării pereţilor vaselor sanguine, caracterizată printr-un complex de reacţii patologice şi compensatorii ale organismului.

Cauze ale hemoragiei sunt diverse: a) traume mecanice, intervenţii chirurgicale etc.; b) mărirea permeabilităţii vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza vitaminei C, boala actinică; c) micşorarea coagulabilităţii sângelui.

Hemoragia acută, cu pierderi mari de sânge, conduce la scăderea bruscă a presiunii arteriale – *colaps arterial*, care, la rândul său, demarează un şir de reacţii compensatoare. Reacţiile circulatorii apar chiar în primele secunde după hemoragie – intensificarea activităţii cardiace (tahicardie, creşterea volumului sistolic şi debitului cardiac), constricţia arteriolelor din ţesutul subcutanat, rinichi, organele abdominale şi muşchi paralel cu dilatarea arteriolelor din organele de importanţă vitală – creier, cord, plămâni.

Reacţiile respiratorii se includ ca urmare a scăderii presiunii parţiale a oxigenului în sânge, ceea ce excită centrul respirator, provocând respiraţie profundă şi accelerată.

Compensarea hidrică este asigurată de hipersecreţia hormonului antidiuretic. Acesta stimulează sinteza unei proteine responsabile de formarea canalelor pentru apă (*aquaporinei-2*) în membrana apicală a epiteliocitelor canaliculelor renale şi intensifică reabsorbţia H_2O. Hipovolemia determină şi scăderea fluxului arterial renal, ceea ce activizează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, condiţionând reabsorbţia activă a ionilor de Na^+ şi apei din urină. Hipotensiunea în microvasele sanguine diminuează fil-

trația apei în interstițiu cu intensificarea procesului de translocație a lichidului interstițial în patul vascular.

Compensarea medulară este mediată de hipoxie prin stimularea sintezei eritropoietinei în celulele nefronului, ficatului, splinei cu sporirea proliferării şi maturizării celulelor hematopoietice, mai cu seamă ale eritrocitopoiezei.

Anemia posthemoragică cronică este rezultatul unor sângerări neînsemnate şi repetate. Se atestă în ulcerații gastrice sau duodenale, polipi intestinali, dismenoree, hemoroizi etc. În aceste situații organismul pierde cantități de fier mai mari decât cele ce pot fi restabilite cu hrana. La început anemia este compensată din contul rezervelor endogene de Fe, care se mobilizează din organele de depozitare (ser, muşchi, ficat), iar ulterior, dacă ea persistă timp îndelungat, rezervele de fier în organism sunt epuizate, ceea ce conduce la apariția anemiei fierodeficitare cu hipocromie şi microcitoză, cu hipoplazia sau aplazia măduvei osoase.

În sângele periferic se constată eritrocite cu dimensiuni mici (*microcitoză*). Micşorarea cantității de hemoglobină în eritrocite determină apariția eritrocitelor hipocrome *(Vezi şi Anemia prin carența de fier)*.

În cavitatea bucală în hemoragiile cronice se dezvoltă diferite procese patologice tipice mucoaselor, cum ar fi: atrofia, distrofiile, eroziunile, ulcerațiile, pot apărea afte. Aceste schimbări sunt determinate de dereglări microcirculatorii, ischemie, hipoxie. Mucoasa cavității bucale este pală, cu nuanță cianotică. Caracteristic este nuanța palǎ a marginii gingivale şi lipsa desenului microcirculator.

16.3. Procesele patologice şi schimbările reactive în sistemul leucocitar

Leucocitele sunt elementele figurate ale sângelui implicate în apărarea specifică şi nespecifică a organismului. La adulți numărul normal de leucocite în sângele periferic atinge cifra de 6000–8000 leucocite/mm^3.

În sângele periferic circulă mai multe specii de leucocite. Raportul procentual al tuturor formelor de leucocite este desemnat de *formula leucocitară.* Granulocitele constituie în total cca 67% (leucocitele *neutrofile – 60–62%, eozinofilele – 2–4%* şi *bazofilele – 0,5–1%)*, iar agranulocitele – cca 33% (limfocitele 27%, monocitele – 6%).

16.3.1. Leucocitozele

Leucocitoza reprezintă creşterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală (9000 leucocite/mm^3). Leucocitoza apare ca o reacţie temporară a sistemului hematopoietic la acţiunea diverşilor factori etiologici: fizici, chimici, biologici. Deosebim leococitoze fiziologice şi patologice.

Leucocitozele fiziologice se constată în condiţii fiziologice, de ex., la nou-născuţi, gravide, după efort fizic sporit etc.

Leucocitozele patologice pot fi de origine *infecţioasă* (de ex., în parotidită, pulpită etc.), *toxică exogenă, toxică endogenă* – în uremie, coma diabetică etc., *posthemoragică* – apărută după sângerările acute.

Leucocitoza se poate instala prin următoarele mecanisme:

a) a) leucocitoza prin intensificarea leucocitopoiezei cu ieşirea leucocitelor în patul vascular la acţiunea leucopoietinelor tisulare; are loc creşterea atât a numărului de celule mature, cât şi a celor imature. După procentul de celule imature, leucocitoza poate fi regenerativă sau hipo-, aregenerativă;

b) leucocitoza prin transformarea blastomatoasă a leucopoiezei (leucoze); are loc mărirea în sânge a numărului de leucocite mature cu apariţia celulelor imature sau chiar a celulelor blaste ;

c) leucocitoza prin redistribuirea leucocitelor în patul vascular; are caracter temporar şi se atestă creşterea numărului de leucocite doar într-o regiune a patului vascular, de ex., în vasele microcirculatorii ale plămânilor, intestinului, ficatului (în caz de şoc traumatic şi anafilactic);

d) leucocitoza prin hemoconcentrație; reprezintă o consecință a deshidratării organismului de ex., în diaree, vomă incoercibilă, poliurie etc.

În funcție de faptul pe seama căror forme are loc creșterea numărului total de leucocite, se disting leucocitoze neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocitoze și monocitoze.

Leucocitozele neutrofile (neutrofilia) – prezintă creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic peste limita valorilor normale (6 000–6 500 leucocite/mm^3). Neutrofilia se constată în procese inflamatorii acute, provocate de coci, pneumonie ș.a. Creșterea numărului de neutrofile imature (a mielociților, metamielociților și neutrofilelor nesegmentate) e considerată ca deviere nucleară "spre stânga" (leucocitoză regenerativă), iar mărirea numărului de neutrofile segmentate și apariția celor polisegmentate poartă denumirea de deviere nucleară "spre dreapta".

Leucocitoza eozinofilă (eozinofilia) este creșterea numărului de eozinofile peste 700 în 1mm^3. Se dezvoltă în alergie (dermatoze, astm bronșic, urticarie, colagenoze, alergia alimentară), infestări parazitare, insuficiența suprarenalelor la administrarea antibioticelor, sulfanilamidelor etc.

Leucocitoza bazofilă (bazofilia) reprezintă creșterea numărului de bazofile din sânge peste 150 /mm^3. Se întâlnește în leucoza mieloidă cronică, policitemie, anemia pernicioasă, hipotireoză, diabet zaharat, hepatita acută (perioada icterică) etc.

Limfocitoza este o creștere a numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3200 celule/mm^3, fiind denumită și limfocitoză absolută. Este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfatice - leucoza limfoidă cronică, infecții virale (de ex., în mononucleoza infecțioasă, tusa convulsivă), în bolile infecțioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceloză sifilis ș. a.).

Monocitoza constituie o creștere a numărului absolut de monocite peste 800/mm^3. Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare și mielomonocitare). Dintre bolile infecțioase, în care se constată monocitoză, fac parte